Nebenwirkungen und Toxizität von Monoaminoxydasehemmern, insbesondere in Verbindung mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln

von

Klaus Hemprich

aus Rothenburg/Saale

1966

1966 № 130

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0028

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

NEBENWIRKUNGEN UND TOXIZITÄT VON MONOAMINOXYDASEHEMMERN, INSBESONDERE IN VERBINDUNG MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN UND NAHRUNGSMITTELN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Klaus Hemprich
aus Rothenburg/Saale

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Coreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 25. März 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	6
I. Hinführung zum Gegenstand der Arbeit	6
II. Problemstellung	8
B) MONOAMINOXYDASE UND MONOAMINOXYDASEHEMMER	9
I. Monoaminoxydase (MAO)	9
1. Geschichte	9
2. Wirkung	9
3. Verteilung im Organismus	10
II. Monoaminoxydasehemmer (MAOH)	11
1. Definition	11
2. Wirkung	11
3. Einteilung	12
a) MAOH in vitro	12
b) MAOH in vivo	12
ba) kurz wirkende	12
bb) lang wirkende	13
4. MAOH als Spezialitäten	13
a) Geschichtliches	13
b) Übersicht über die MAOH vom Hydrazintyp	15
c) anders konfiguierte MAOH	16
5. Pharmakologie	17
6. Klinische Anwendung	19
a) Depressionen	20
b) Angina pectoris und Myokardinfarkt	21
c) Durchblutungsstörungen	23
d) Hypertonie	23
e) Schmerzzustände	24
f) weitere vorgeschlagene Indikationen	25

C) NEBENWIRKUNGEN 27
MAOH allein 28
a) Hypotonie 28
b) Ikterus 29
c) übrige Nebenwirkungen 30
d) akute Überdosierungen 32

D) MAOH BEI KOMBINATION MIT ANDEREN ARZNEI-
MITTELN 34
1. Vasopressoramine 34
a) Adrenalin 35
b) Levarterenol 35
c) Epinephrinhydrochlorid 36
d) Neosynephrin 36
e) Ephedrin 36
f) D, L-Norephedrin 38
g) Mephentermin 39
h) Pervitin 40
i) Benzedrin 41
k) Novadral 43
l) Metaraminol 44
m) Veritol 44
n) Coramin 45
o) Pressyl 45
2. Monoaminvorstufen 45
a) Dopa 45
b) Tryptophan 46
c) Alpha-methyldopa 46
3. Diuretika 46
a) Methyclothiazid 47
b) Benzydroflumethiazid 47
c) Chlorothiazid 47

4. Andere Psychopharmaka 48
a) Reserpin 49
b) Nitoman 51
c) Imipramin 52
d) Taxilan 55
e) Largaktil 56
f) Phenergan 56
5. Narkotika 57
a) Evipan 57
b) Amobarbital 58
c) Imesonal 59
6. Analgetika 59
a) Dolantin 59
b) Polamidon 64
c) Morphin 65
7. Sonstige Pharmaka 65
a) Phenindion 65
b) Papaveretum 66
c) Pyrogene 66

E) MAOH BEI GLEICHZEITIGER AUFNAHME BESTIMMTER NAHRUNGS- UND GENUSSMITTEL 69
1. Käse 71
2. Hefeextrakt 81
3. Bovril 83
4. Breite Bohnen 83
5. Bananen 85
6. Alkohol 86
7. Erbsen 87

F) DISKUSSION 88

G) ZUSAMMENFASSUNG 93

Literaturverzeichnis 94

A) EINLEITUNG

I. Hinführung zum Gegenstand der Arbeit

Die Zahl der Substanzen, die beim Menschen toxische Reaktionen - von leichten, kaum als pathologisch erscheinenden Symptomen bis hin zu Tod - verursachen, ist sehr groß und wird durch ihr ständiges Anwachsen immer schwieriger überschaubar.

Neben den landläufig als Gifte bezeichneten Stoffen, die, abgesehen von Suizidfällen, ungewollt in den menschlichen Körper gelangen, hat der sich laufend mehrende Arzneimittelschatz der modernen Medizin einen wesentlichen Anteil an dieser Entwicklung. Zahlreiche Medikamente, die sich in therapeutischer Hinsicht durch eine starke Wirkkraft auszeichnen, können bei unsachgemäßer Anwendung oder Mißbrauch schwere toxische Wirkungen hervorrufen. Da die heutige Therapie zum großen Teil eine medikamentöse ist, wird **der Patient, der im Glauben an einen Heilerfolg Präparate einnimmt, unter Umständen solchen Gefahren für seine Gesundheit und sein Leben ausgesetzt.**

In der Erkenntnis dieser Tatsachen sind seit einiger Zeit Bestrebungen im Gange, mit dem Ziel, die Bedeutung der toxikologischen Seite der modernen Therapie hervorzuheben und ihr Wesen zu erforschen, was z.B. in den USA zur Gründung der "Food and Drug Administration" und in England zur Bildung des "Council of Drugs" geführt hat. Auch in Deutschland sind diesbezügliche Bestrebungen zu verzeichnen.

Die forensische Medizin muß sich dieser Entwicklung anpassen, denn im gleichen Maße wie lebensbedrohliche Zustände, hervorgerufen durch Nebenwirkungen von Medikamenten,

auftreten, muß der zu Rate gezogene, toxikologisch tätige Gerichtsmediziner anhand der beschriebenen Symptomatik und z. B. der Ergebnisse einer Harnanalyse die "Vergiftung" erkennen. Dies ist jedoch nicht immer so einfach wie in Fällen, wo man größere Mengen eines bei akuter Überdosierung als toxisch bekannten Medikamentes nachweisen kann.

Findet man Konzentrationen, die auf therapeutische Dosen schließen lassen, wird es schon schwieriger. In solchen Fällen kann ein zweites Medikament, das ebenfalls in therapeutischen Dosen eingenommen wurde, in der Kombination mit dem anderen in Form einer Unverträglichkeitsreaktion den zu klärenden Zustand des Patienten hervorgerufen haben.

In arge Bedrängnis für die Begutachtung kann man geraten, wenn sich außer der therapeutischen Dosis eines Medikamentes kein weiterer Anhalt für einen zweiten Faktor, der für die toxische Reaktion verantwortlich sein könnte, finden läßt. In einem solchen Falle ist es dann noch möglich, daß Bestandteile normaler, sonst gut vertragener, Nahrungsmittel in Verbindung mit dem eingenommenen Pharmakon gefährliche pathologische Zustände hervorrufen können, wie es z. B. in jüngster Zeit für die Monoaminoxydasehemmer bekannt geworden ist.

Auch der Gerichtsmediziner am Sektionstisch sollte von solchen Nebenreaktionen, die gelegentlich auch tödlich verlaufen, wissen. Ein plötzlicher Tod, für den die Sektionsbefunde keinen Hinweis für eine mögliche Todesursache ergaben, kann bei entsprechender Vorgeschichte auf eine medikamentös oder alimentär bedingte Nebenreaktion unter Monoaminosydasehemmer-Behandlung zurückgeführt werden. In eini-

gen berichteten Fällen sah man hierbei, entsprechend dem klinischen Bild, nur eine subarachnoidale oder cerebrale Hämorrhagie als einzige pathologische Veränderung.

II. Problemstellung

Das Ziel dieser Arbeit war es nun, dem gerichtsmedizinischen Interesse an toxischen Reaktionen von Arzneimitteln folgend, am Beispiel der Monoaminoxydasehemmer nachzuweisen, daß nicht nur bei Überdosierungen, sondern auch bei therapeutischen Dosen in Verbindung mit gleichzeitiger Applikation anderer Medikamente oder gleichzeitiger Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel schwere lebensbedrohliche Zustände und selbst der Tod eintreten können.

B) MONOAMINOXYDASE UND MONOAMINOXYDASEHEMMER

I. Monoaminoxydase

1. Geschichte:

Seit Ende des 19. Jahrhunderts ist es bekannt, daß primäre Amine in vivo durch Verlust ihrer Aminogruppe in die entsprechenden Carbonsäuren übergehen können, und 1928 erkannte Bernheim, daß biogene Amine unter Freisetzung von Ammoniak und Wasserstoffsuperoxyd durch ein Enzym oxydativ desaminiert werden, wobei Aldehyde entstehen. Dieses Enzym erhielt später die Bezeichnung Monoaminoxydase (MAO) zur Unterscheidung von der Diaminoxydase (DAO).

2. Wirkung:

Die allgemeine Reaktionsformel für die oxydative Desaminierung durch MAO stellt man sich folgendermaßen vor:

$$R - CH_2 - NH_3^+ + O_2 \xrightarrow{MAO} R - CHO + NH_4^+ + H_2O_2$$

Unter Einwirkung von Katalase zerfällt das entstandene Wasserstoffperoxyd:

$$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + \tfrac{1}{2}\, O_2$$

Im Stoffwechsel entstehen aus den Aldehyden durch Oxydation Carbonsäuren, die teils frei und teils konjugiert im Urin ausgeschieden werden und dort nachweis-

bar sind, wodurch man gewisse Rückschlüsse auf das Schicksal bestimmter Monoamine im Organismus ziehen kann. Auch Alkohole konnte man als Endprodukte des Monoaminabbaues feststellen. Bekannt sind folgende Oxydationen, die unter dem Einfluß von Monoaminoxydase in vitro und in situ ablaufen:

Adrenalin und
Noradrenalin zu 3,4-Dihydroxymandelsäure
Metanephrin und
Normetanephrin zu 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure
Dopamin zu Dihydroxyphenylessigsäure
Tyramin zu p-Hydroxyphenylessigsäure
Phenyläthylamin zu Phenylessigsäure
Benzylamin zu Benzoesäure
5-Hydroxytryptamin zu 5-Hydroxyindolessigsäure
Tryptamin zu Indolessigsäure

Außer durch oxydative Desaminierung können die Monoamine auch durch Bildung von Methyläthern und durch Konjugation mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure verändert werden.

3. Verteilung der MAO im Organismus:

Bei Mensch und Tier findet man die Monoaminoxydase in verschiedenen Organen und Geweben, so z. B. in Gehirn, Lunge, Leber, Niere, Herz, Skelettmuskel, Nebennierenmark, Ganglion stellatum, Milz, Pankreas, Darm, Uterus, Glandula thyreoidea, Aorta und Blut.

Der Gehalt an MAO-Aktivität in den einzelnen Organen ist dabei aber unterschiedlich, ja er schwankt sogar innerhalb eines Organs, entsprechend den Unterschieden

im anatomischen Aufbau. Eine selektive Beziehung zum sympathischen Nervensystem konnte man nicht finden.

II. Monoaminoxydasehemmer

1. Definition:

Als Monoaminoxydasehemmer (MAOH) bezeichnet man Stoffe, die das Enzym Monoaminoxydase hemmen, so daß die Monoamine nicht mehr oxydativ desaminiert werden können.

2. Wirkung der MAOH:

In den Organen kommt es zu einem Ansteigen des Monoamingehaltes, jedoch nur bis zu einem gewissen Grade, weil ja noch andere Abbauwege über die O-Methylierung und die Konjugation an Glukuronsäure und Schwefelsäure zur Verfügung stehen. Durch die ausbleibende Oxydation der Monoamine ist auch das Abfallen des Gehaltes an den Carbonsäuren, die sonst entstehen würden, bedingt. Diese Tatsache macht man sich auch zum Nachweis einer MAO-Hemmwirkung zunutze.

Außer auf MAO wirken die MAOH auch noch auf die Aktivität anderer Fermente ein. So hemmen sie in vivo auch die Diaminoxydase (DAO), die Aminosäuredecarboxylase und unspezifische Oxydasen z. B. der Leberchromosomen. Die aerobe Glykolyse wird sehr wahrscheinlich in vivo durch MAO verstärkt.

Die Beeinflussungen der genannten und noch anderer Enzyme sind jedoch keine gemeinsamen Eigenschaften aller MAOH, sie können bei den einzelnen Derivaten verschieden

ausgeprägt sein oder zum Teil sogar fehlen.

3. Einteilung der MAOH:

Die MAOH teilt man in zwei Gruppen ein:

a) MAOH in vitro:

Zur ersten Gruppe gehören Stoffe, die die MAO in vitro stark und in vivo praktisch nicht hemmen.

Das heißt, setzt man im Laboratorium Organhomogenaten, die Monoamine und MAO enthalten, diese Substanzen zu, so kommt es dort zu einer Hemmung der sonst ablaufenden oxydativen Desaminierung.

Appliziert man diese Stoffe aber oral oder parenteral, so kommt es bei Tieren und Menschen zu keiner oder nur minimaler Hemmung der MAO in den einzelnen Organen. Diese Eigenschaft haben viele Verbindungen, darunter sehr bekannte wie Ephedrin, Amphetamin, Cocain, Procain, Pentamidin, Nikotin, Piperidin, Coffein, Theophyllin, Theobromin, Ergotoxin und Ergometrin.

b) MAOH in vivo:

Zur zweiten Gruppe gehören Stoffe, die die MAO in vitro und in vivo stark hemmen. Hier unterscheiden wir wieder kurz wirkende und langwirkende MAOH:

ba) kurz wirkende MAOH in vivo:

Kurze Wirkung besitzen die Harmanderivate:

Harmin
Harmalin
Tetrahydroharmin

Nach einmaliger Gabe dauert die Wirkung nur einige Stunden an und ist leicht reversibel, wenn man z. B. in vitro die Mitochondrien auswäscht. Deshalb haben sie keine klinische Bedeutung erlangt.

bb) lang wirkende MAOH in vivo:

Durch eine Tage und Wochen anhaltende Wirkung nach einmaliger Zufuhr zeichnen sich bestimmte Hydrazinderivate aus. Ihre allgemeine Formel lautet:

R - NH - NH - R'

In vitro ist ihre MAO-Hemmwirkung nur gering reversibel. Damit erfüllen sie die Anforderungen, die man bei einer klinischen Anwendung dieser Verbindungen verlangen muß.

4. MAOH als Spezialitäten:

a) Geschichtliches:

Bei der Suche nach neuen Tuberkulostatika entwickelte Fox 1951 bei der Firma La Roche das Iproniazid (Marsilid ^{R}), ein Isopropyl-Derivat des INH.

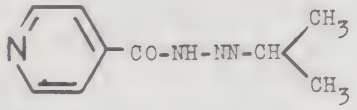
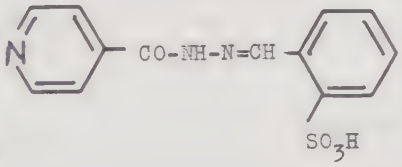
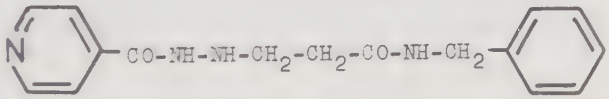
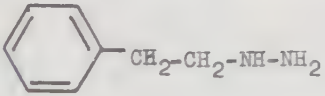
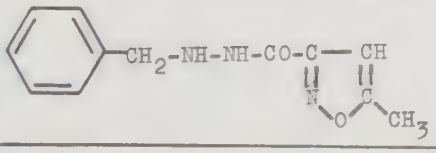
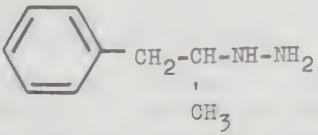
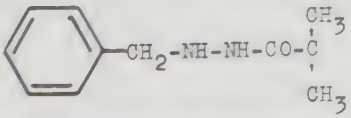
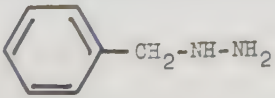
Bei der klinischen Prüfung fand man, daß es neben der tuberkulostatischen Wirkung noch die Eigenschaft besaß, die depressiven Zustände mancher Tuberkulosekranker auffällig zu bessern. Daraufhin erlangte dieses Präpa-

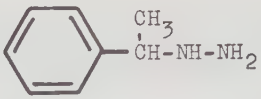
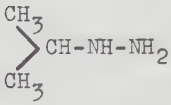
rat Bedeutung in der psychiatrischen Therapie zur Behandlung von Depressionen und zeigte hier eine aufhellende und antriebsfördernde Wirkung.

1952 erkannten Zeller, Braski, Fouts u. a., daß Iproniazid die Monoaminoxydase hemmt. Nachdem man die psychotrope und MAO-hemmende Wirkung miteinander in Verbindung gebracht hatte, entstanden eine ganze Reihe von Hydrazinderivaten mit dem Ziele, ausgeprägte thymoleptische Wirkungen zu erhalten.

1957 entdeckte Cesarman, daß Iproniazid pectanginöse Zustände bessert. In der Folgezeit wurden dem Präparat noch weitere Indikationsgebiete erschlossen, so z. B. in der Behandlung von Hypertonie, Durchblutungsstörungen und Gelenkrheumatismus.

Tab. I Übersicht über die MAOH vom Hydrazintyp

Iproniazid (Marsilid®)	
Phenoxypropazin (Drazin®)	
Nialamid (Niamid®)	
Phenelzin (Nardil®)	
Isocarboxazid (Marplan®)	
Pheniprazin (Catron®, Cavodil®)	
Pivaloyl-benzylhydrazin (Tersavid®)	
Benzylhydrazin	

Tab. I	Fortsetzung
Alpha-Methyl-benzylhydrazin (Mebanazin) (Actomol®)	
Isopropylhydra-zin	

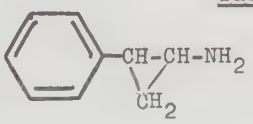
Die einzelnen entwickelten Hydrazinderivate haben die meisten Eigenschaften gemeinsam, nur bestehen mehr oder minder große Unterschiede in der Intensität der speziellen Wirkungen. Auch die anzuwendenden Dosen sind von Medikament zu Medikament verschieden. Die Zeit vom Beginn der Medikation bis zum Eintritt der therapeutischen Wirkungen scheint ebenfalls unterschiedlich zu sein.

Die unangenehmen Nebenwirkungen, wie orthostatische Hypotonie und Leberschädigung, die unter Iproniazidbehandlung auftreten können, sind z. B. bei Nialamid, Isocarboxazid und Phanelzin wesentlich schwächer und seltener.

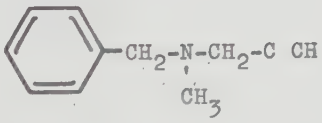
c) Anders konfiguierte MAOH:

Tab. II

Tranylcypromin (Parnate®)



Methyl-benzyl-propanylamin (Pargylin®, Eutonyl®)



In neuerer Zeit sind noch zwei MAOH bekannt geworden, die nicht zur Hydrazinreihe gehören, aber sich ebenfalls durch eine lange Wirkung in vitro und in vivo auszeichnen. Es sind dies **Tranylcypromin** (Panate R) und Methylbenzylpropinylamin (Paragylin R), die in amerikanischer und englischer Literatur Erwähnung finden.

N. B.

Catroniazid R (Pheniprazin) von Pharma-Stern, Hamburg

Parnate ® (Tranylcypromin) von der Fa. Smith, Kline und French, USA, und
Marsilid ® (Iproniazid) von Hoffman-La Roche sind jedoch inzwischen wieder aus dem Handel gezogen worden.

5. Pharmakologie:

Die pharmakologischen Wirkungen der MAOH sind nicht immer aus dem bisher bekannten biochemischen Verhalten dieser Stoffe zu erklären. Es gibt Wirkungen, die offensichtlich auf die Stoffwechselveränderungen durch Hemmung der MAO zurückgeführt werden können, aber auch solche, die man nicht in der Weise erklären kann. Viele Autoren glauben, daß den MAOH auch noch andere Wirkungsmechanismen zuzuschreiben sind. Gesichert sind folgende Veränderungen des Monoaminstoffwechsels nach dem Einwirken von MAOH, die wahrscheinlich auf eine Hemmung der MAO zurückgehen:

Anstieg des 5-OH-Tryptamin-, Noradrenalin- und Dopamingehaltes in verschiedenen Geweben.

Verstärkter Anstieg dieser endogenen Amine nach Zuführung derselben oder ihrer Vorstufen (also der entsprechenden Aminosäuren, von denen sie sich herleiten) im Gehirn und in anderen Organen.

Aufhebung des normalerweise durch Reserpin bedingten Abfalles von 5-OH-Tryptamin, Noradrenalin und Dopamin in einigen Organen.

Verringerte Ausscheidung entsprechender Säuren im

Harn, die durch Oxydation dieser endogenen Amine entstehen und vermehrte Ausscheidung der Amine selbst, sowohl ohne als auch nach ihrer exogenen Zufuhr, gegenüber den Versuchen, bei denen keine MAOH gegeben wurden.

Aus Tierversuchen und klinischen Berichten geht hervor, daß MAOH die spontane motorische Aktivität und die zentrale Erregung erhöhen, eine antikonvulsive Wirkung haben und einen deutlichen analgetischen Effekt aufweisen.

Weiterhin erhöhen sie die Körpertemperatur nach Gabe von Monoaminen oder Pyrogenen und verringern den Anstieg des Blutdruckes, der nach Applikation von Adrenalin auftritt. Sie schwächen verschiedene Wirkungen von Reserpin und Tetrabemazin auf das zentrale und vegetative Nervensystem ab, ja heben sie sogar auf und kehren sie oft um (so z. B. die durch Reserpin bedingte Sedierung, Miosis und Hypothermie). Eine Verlängerung oder auch eine Verkürzung der Narkose wurde je nach zeitlichem Abstand zwischen der Gabe von MAOH und Barbituraten beobachtet.

Man spricht den MAOH einen gewissen "stabilisierenden" Einfluß auf den systolischen Blutdruck zu, da zu hohe Werte meist gesenkt werden, während zu niedrige unbeeinflußt bleiben oder angehoben werden.

Der arterielle Blutdurchfluß wird erhöht, und coronare Beschwerden bessern sich.

Blutbildveränderungen wie Schädigung der Erythrocyten und Anstieg der Thrombocyten sind beobachtet worden.

Die Magensekretion nimmt während der Verabreichung von MAOH zu, die Darmmotorik ab; oft ist Gewichtszunahme zu verzeichnen.

Literatur:

Der größte Teil der Ausführungen zu den vorangegangenen Kapiteln ist der hervorragenden und sehr ausführlichen Arbeit "Monoaminoxydase-Hemmer" von Pletscher et al. 1960 entnommen, deren Literaturverzeichnis mit 1389 Titeln eine äußerst reichhaltige Literaturquelle darstellt.

6. Klinische Anwendung:

Wie schon weiter vorn dargelegt, verdanken die MAOH ihren erfolgreichen Einzug in die Klinik einem Nebenbefund bei der Prüfung des Iproniazids als Tuberkulostatikum.

Der beobachtete psychotrope Effekt wurde im Verlaufe der Jahre breiten klinischen Untersuchungen unterzogen, die ihn bestätigten, aber auch auf bestimmte Indikationen hin einengten. Die MAOH sind zur Zeit neben Imipramin und Amitriptylin die wirksamsten antidepressiven Pharmaka. Im gleichen Maße, wie man das Iproniazid wegen seiner hervorragenden thymoleptischen Wirkung schätzen lernte, begann man es aber auch wegen seiner oft schweren toxischen Wirkungen - vor allem auf die Leber - zu fürchten, was dazu führte, daß der Optimismus in psychiatrisch-klinischen Kreisen zum Teil wieder schwand und man das Mittel mancherorts wieder vom Therapieplan strich.

Andererseits reizte aber das interessante biochemische

Verhalten als Hemmer der Monoaminoxydase zu vielen pharmakologischen und klinischen Studien. Es wurden neue, wirksamere und weniger toxische MAOH entwickelt, und in den USA und in England fanden sie eine breite Anwendung, was sich in den zahlreichen Literaturbeiträgen aus diesen Ländern widerspiegelt.

Eine Reihe gefährlicher Nebenwirkungen vor allem im Zusammenhang mit gleichzeitiger Gabe einiger anderer Arzneimittel und der Aufnahme bestimmter Nahrungsstoffe wurden alsdann bekannt, die bei genauer Sachkenntnis der Ärzte und entsprechender Aufklärung und Anweisung der Patienten jedoch zu vermeiden sind. Hier zeigte es sich, daß man mit dieser "gefährlichen" Medikamentengruppe nur gute Erfolge erzielen kann, wenn man mit ihrer ganzen therapeutischen Problematik gut vertraut ist.

a) Depressionen:

Die zuerst eingeführte Indikation der MAOH sind depressive Syndrome. Dabei spielt es praktisch keine Rolle, welche Ursachen den depressiven Zuständen zu Grunde liegen und mit welchen Begleitsymptomen sie zusammen auftreten. Sowohl bei endogenen als auch bei reaktiven und involutiven Depressionen wurden selbst bei jahrelang therapieresistenten Fällen gute Erfolge erzielt, insbesondere bei stillen und gehemmten Depressionen mit Vitalitätsverlust. Bei ängstlichen Depressionen ist die Wirkung auch gut, nicht aber bei ausgesprochen agitierten. Hier beobachtete man überschießende Agitation mit starker motorischer Unruhe und manischen Zustandsbildern. Auch Phobien und Zwangsneurosen sprachen auf MAOH an. In Bezug auf die Behandlung von Schizophrenien

mit depressiver Stimmungslage sind die Meinungen geteilt. Weiter ist berichtet worden, daß durch MAOH die Zahl der Elektroschockbehandlungen stark gesenkt werden konnte oder die Schocktherapie überhaupt überflüssig wurde.

Die Wirkung der MAOH auf die gehemmten Depressionen zeichnet sich durch eine psychomotorische Aktivierung und Hebung der allgemeinen Stimmungslage aus. Der Antrieb wird gesteigert und die traurige Verstimmung aufgehellt. Die Patienten fühlen sich freier, gewinnen wieder Kontakt zu ihrer Umgebung, legen Erschöpfung, Müdigkeit und Denkhemmung ab, zeigen wieder Selbstvertrauen und Initiative, und ihr Appetit nimmt zu.

Der Wirkungseintritt schwankt zwischen 3 Tagen und 3 Wochen je nach individueller Ausgangslage, Medikament, Dosierung und Applikationsart.

Ausführliche Literaturangaben sind zu finden bei Pletscher et al. 1960. Dort nicht enthalten: Roeder 1960, Meusert 1960, Voelkel 1960, Schultze 1960, Plavec 1961, Mechler 1961, Radmayr 1961, Flegel 1962, Kielholz et al. 1963, Cornu u. Hodel 1965.

b) Angina pectoris und Myokardinfarkt:

Auch die Wirkung der MAOH bei Angina pectoris wurde zufällig entdeckt, als Cesarman Iproniazid zur Stimmungshebung auch bei Patienten mit pectanginösen Beschwerden verwendete. Er stellte fest, daß die anginösen Symptome selbst in Fällen von schwerer therapieresistenter Angina pectoris verschwanden, solange die Behandlung aufrechterhalten wurde. Nach zahlreichen klinischen Überprüfungen

dieser Beobachtung scheint es jetzt festzustehen, daß MAOH in den meisten Fällen von Angina pectoris die Anfallshäufigkeit und die Schmerzintensität verringern. Ein Teil der Patienten wird vollkommen schmerzfrei. Die Nitroglycerindosierung kann erheblich eingeschränkt oder in manchen Fällen ganz weggelassen werden. Die Verbesserung des Zustandes wird bei Ruhe und Anstrengung beobachtet. Innerhalb von 14 Tagen stellt sich meist der therapeutische Effekt ein und hält nach Absetzen der Medikation noch einige Tage an. Der akute Infarktschmerz wird nur wenig beeinflußt, jedoch werden die Schmerzen nach dem Infarktgeschehen deutlich verringert oder aufgehoben. In diesem Zusammenhang ist es besonders wichtig, die Patienten vor Überbelastung zu schützen, da ihnen der Schmerz als subjektiver Indikator ihrer Krankheit fehlt. Die Verbesserung der klinischen Symptomatik läßt sich jedoch nur selten im EKG ablesen.

An pharmakologischen Wirkungen, die hier verantwortlich sein könnten, ist bekannt, daß MAOH durch Erhöhung des Serotonin- und Catecholaminspiegels die Coronararterien erweitern und deren Durchblutung steigern. Möglicherweise kommt ein Sauerstoff-sparender Effekt dem anoxämischen Infarktgewebe zugute. Sicher ist die psychotrope Wirkung an der Verbesserung der pectanginösen Symptomatik mitbeteiligt wie auch ein sonst beobachteter spezieller analgetischer Effekt.

Literatur siehe bei Pletscher et al. 1960, außerdem: Thaler 1960, Fiegel 1961, Knick 1961, Schmid, Scheiffarth 1961, Zbinden 1962, Linke 1963.

c) Durchblutungsstörungen:

Bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit MAOH wurden günstige Resultate erzielt. So wird berichtet, daß bei Claudicatio intermittens in vielen Fällen die Schmerzen nachlassen, beziehungsweise verschwinden und die Gehleistung verbessert wird. Plethysmographisch konnte hierbei keine Zunahme der Durchblutung gemessen werden. Es wird auch empfohlen, MAOH mit einem Gefäßdilatator zu kombinieren. Bei Rayneaudscher Erkrankung konnte weitgehende Beschwerdefreiheit erzielt werden und als objektives Zeichen wurde ein Anstieg der Fingertemperatur beobachtet.

Klein stellte mit Hilfe dynamographischer Untersuchungen eine Verbesserung der Hämodynamik im Cerebralkreislauf fest, sowohl bei hypotoner als auch bei arteriosklerotischer hypertoner Ausgangslage.

Literatur bei Pletscher et al. 1960, ferner: Samuels 1960, Shaftel 1960, Klein 1961 und 1962, Knick 1961.

d) Hypertonie:

Der Blutdruck-senkende Effekt der MAOH, der als Nebenwirkung bei normotonen Patienten in den verschiedenen Indikationsgebieten stört, wird andererseits bewußt zur Behandlung hypertensiver Zustände ausgenutzt. Hierbei erwiesen sich MAOH auch in solchen Fällen als wirksam, bei denen man mit den üblichen Medikamenten keinen Erfolg hatte. Die MAOH senken den systolischen und den diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung ist ähnlich wie bei den Ganglienblockern orthostatischer Natur. Je höher die Blutdruckausgangslage ist, desto stärker ist der Blutdruckabfall. Durch Chlorothiazidderivate soll

der Effekt potenziert werden können.

Literatur: bei Pletscher et al. 1960, Moser 1964, desgleichen die zitierten Autoren der beiden vorangehenden Kapitel.

e) Schmerzzustände:

Es liegen eine ganze Reihe klinischer Berichte vor, nach denen MAOH sehr wirkungsvoll bei chronischen Schmerzzuständen verschiedener Ursachen angewendet wurden. Dabei konnten Analgetika, Betäubungsmittel, Hypnotika und Sedativa eingespart oder gar abgesetzt werden. Den nachgerühmten steroid-sparenden Effekt bei der Behandlung rheumatischer Arthritis fanden Wright et al. 1963 in einem vergleichenden Doppelblindversuch mit Nialamid und Placebo nicht bestätigt.

Bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritis, Arthrosis deformans, Spondylarthrose, Neuritis und Radikulitis besserten sich die Schmerzen, nahm die Beweglichkeit der Gelenke zu und löste sich die oft vorhandene depressive Verstimmung. Desweiteren wurden bei thalamischen Schmerzzuständen, Phantomschmerzen, Trigeminusneuralgie, Zervikalsyndrom und Schmerzen nach Schädel- oder Hirntrauma gute Behandlungserfolge erzielt.

Schließlich ist noch die palliative Anwendung bei Schmerzen infolge inoperabler Tumoren zu erwähnen, wobei zusätzlich zur analgetischen Wirkung eine Euphorisierung und Gewichtszunahme zu verzeichnen ist.

Es ist anzunehmen, daß bei dieser Liste von Indikationen

verschiedenster Schmerzzustände im allgemeinen nur eine symptomatische Besserung eintritt, ohne daß das kausale Geschehen (z. B. Entzündung) beeinflußt wird, so daß man den MAOH eine zentrale analgetische Wirkung zuschreiben muß.

Literatur bei Pletscher et al. 1960 und Roeder 1960, Spitzy 1960, Stepanschitz 1960, Knick 1961, Schmid, Scheiffarth 1961, Krammer 1961, Fiolka 1961, Gordonoff 1962, Wright et al. 1963.

f) Weitere vorgeschlagene Indikationen:

Die klinischen Untersuchungen über die Anwendungsmöglichkeit von MAOH dauern noch an und neben den geschilderten Hauptindikationen berichten einige Autoren über weitere Effekte dieser Medikamentengruppe.

So werden die MAOH bei Alkoholentziehungskuren angewendet (Travis 1960), wodurch die Entziehungssymptome gemildert werden sollen, jedoch berichten Shaffer et al. 1962, daß im doppelten Blindversuch bei der Behandlung von Alkoholismus Nialamid gegenüber einem Placebo im großen und ganzen keine signifikant bessere Wirkung zeigte.

Illig 1962 stellte bei der Behandlung von Asthmatikern fest, daß unter Nialamidgabe die Corticoid-Erhaltungsdosis durchschnittlich um 4 mg Triamcinolon pro Tag sank, während sie unter Placeboapplikation um 2,8 mg/die gesteigert werden mußte.

Bei Depressiven, die gleichzeitig Diabetes hatten, fanden Wickström und Petterson 1964, daß diese Patienten,

deren Blutzucker medikamentös einreguliert war, hypoglykämisch wurden, sobald sie die MAOH Pheniprazin (Cavodil) oder Mebanazin (Actomol) erhielten, was dazu führte, daß ihre Sulfonylharnstoffmedikation eingeschränkt werden mußte. 16 Patienten, die auf orales Chlorpropamid und Tolbutamid refraktär waren, konnten bei gleichzeitiger Gabe von Mebanazin dann doch mit diesen peroralen Antidiabetika behandelt werden. Auch Cooper und Keddie 1964 berichten von einem Fall, bei dem während Mebanazinbehandlung eines Diabetikers spontane hypoglykämische Anfälle auftraten, die verschwanden, nachdem man die Insulin-Zink-Suspension stufenweise auf 30 % vermindert hatte. Diese antidiabetogene Wirkung war langdauernd und reversibel. 22 Tage nach dem Absetzen des Mebanazins benötigte der Patient wieder die ursprüngliche Insulindosis. Möglicherweise ist der Effekt auf eine Interferenz dieses MAOH mit der Adrenalin-mobilisierenden Wirkung des Insulins zurückzuführen, wie Tierversuche vermuten lassen.

Heilwig 1961 schreibt unter seinem Kapitel über MAOH: "Wenn Nialamid zusammen mit Chlorothiazid verabreicht wird, so kann dessen hypotensiver und diuretischer Effekt verstärkt werden, während Niamid allein diese Wirkungen nicht besitzt."

Gomez Hernandez 1963 berichtet über beobachtete Besserung ototoxischer Schädigungen des N. statoaccusticus, die durch die Tuberkulostatika Streptomycin und Dihydrostreptomycin verursacht worden waren, wenn man mehrere Monate lang Nialamid in hoher Dosierung verabreicht.

C) NEBENWIRKUNGEN

So interessant und überzeugend sich die klinischen Wirkungen der MAOH von Anfang an auch erwiesen, so blieben die therapeutischen Erfolge durch die zahlreichen störenden Nebenwirkungen überschattet und so vermochten sich diese Medikamente bis heute noch nicht überall durchzusetzen.

Bei den meisten stark wirkenden Arzneimitteln treten ja bekanntlich Nebenwirkungen auf, die als Teil ihrer eigentlichen pharmakologischen Wirkung aufzufassen sind . Entscheidend hängen diese den Therapieplan störenden Effekte natürlich von der individuellen Empfänglichkeit ab. Je höher die Dosis ist, desto ausgeprägter und häufiger sind die Nebenwirkungen. Oft verschwinden sie auch spontan während längerer Behandlung oder dann, wenn die Dosis reduziert wird oder das Mittel ganz abgesetzt wird.

Ein solches Verhalten zeigen auch die Monoaminoxydasehemmer. Darüberhinaus erweisen sie sich aber als schwer toxisch, wenn sie mit einer Reihe von anderen Arzneimitteln gleichzeitig verabreicht werden, oder wenn bestimmte Nahrungsmittel und Genußmittel während der Behandlung aufgenommen werden. Am Anfang wußte man von diesen Interferenzen noch nichts und heute weiß man darüber sicher auch noch nicht alles, so daß man bei bestimmten Störeffekten nur mit Vorbehalt von "reinen" Nebenreaktionen dieser Medikamente sprechen kann. Die gewisse Gefährlichkeit der MAOH erklärt sich aus ihrem starken Einfluß auf den Stoffwechsel der biogenen Amine, die ihrerseits eine zentrale Stellung im Gesamtverhalten des Körpers einnehmen, indem sie in der Lage sind, das vegetative, zentrale und periphere Nervensystem zu "steuern".

. MAOH allein:

a) Hypotonie:

Die häufigste auffallende Nebenwirkung der MAOH ist das Auftreten von orthostatischer Hypotonie. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sinken, wenn der Patient steht, in seltenen Fällen auch, wenn er liegt. Der Blutdruckabfall kann bei ca. 30 % der Behandelten auftreten und erreicht individuell sehr unterschiedliche Werte bis hin zu Kollapszuständen mit Bewußtlosigkeit. Nach Verringerung der Dosis oder Absetzen des Medikamentes geht der hypotensive Zustand innerhalb weniger Tage zurück. Dieser Blutdruck-senkende Effekt ist bei den einzelnen MAOH unterschiedlich ausgeprägt und beim Iproniazid am stärksten. Er verursacht wahrscheinlich auch noch andere Nebenwirkungen wie Ohrensausen, Schwindel, periphere Kreislaufstörungen, vorübergehende neurologische Ausfälle usw.

Die Ursache für die hypotensive Wirkung ist eventuell in der Änderung der Aminkonzentration der Gefäßwände zu suchen. Auch die Möglichkeit einer Ganglienblockade wird diskutiert.

Die Literatur hierüber bis 1960 ist bei Pletscher et. al. 1960 angegeben. 1963 veröffentlichten Cooper und Keddie einen Bericht über langdauernden schweren Entspannungskollaps bei 3 von 7 Patienten, die mit normalen Dosen des neuen MAOH Mebanazin behandelt wurden. Der systolische und diastolische Blutdruck sanken plötzlich und dramatisch in einigen Stunden z. T. auf die Hälfte ihrer normalen Werte (Fall I von 170/105 auf

85/55, Fall II von 130/80 auf 95/65, Fall III von 170/80 auf 100/70).

Im Fall II und III kehrte der Blutdruck bei Bettruhe und reduzierter Mebanazindosis nach 10 bzw. 6 Tagen zu normalen Werten zurück. Im Fall I fiel der systolische Blutdruck nach Bettruhe und Reduzierung der Dosis weiter bis auf 65 mm Hg ab, und es kam zu wiederholten Ohnmachtsanfällen. Infolge i. v. Tropftherapie mit l-Noradrenalin und zusätzlichem Ephedrin erreichte der Blutdruck nach 19 Tagen stabile Werte.

b) Ikterus:

Besonders in der ersten Zeit, als es die neueren MAOH noch nicht gab, häuften sich die Berichte über das Auftreten von Ikterus unter Iproniazidbehandlung. Der histologische Befund bot in solchen Fällen das Bild einer hepatozellulären Schädigung, was morphologisch nicht von dem einer Virus- oder Serumhepatitis zu unterscheiden ist. Auch im klinischen Verlauf ist eine solche Unterscheidung nicht möglich. Gegenüber dem Ikterus, der durch Chlorpromazin oder bekannte Lebergifte wie Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufen wird, läßt er sich abgrenzen.

Es sind zahlreiche Arbeiten über die Leberschädigungen unter MAOH-Behandlung erschienen, die sich mit deren einzelnen ursächlichen Möglichkeiten auseinandersetzen. Es werden genannt: direkte hepatotoxische Wirkung, Aktivierung einer Virushepatitis, Verschlechterung eines schon vorhandenen Leberschadens, Verstärkung der leberschädigenden Wirkung anderer Pharmaka, Koinzidenz mit Virushepatitis und allergische Reaktion; siehe

Pletscher et al. 1960.

Rees und Pare 1963 nennen eine Ikterushäufigkeit von 1 : 2000 bis 1 : 4000 bei behandelten Patienten und eine diesbezügliche Letalitätsrate von 1 : 10 000 bis 1 : 20 000 bei Iproniazid-Behandlung und schreiben, daß die Zahlen für neuere MAOH vergleichsweise viel niedriger liegen und daß bis zum Datum ihrer Veröffentlichung in England kein Fall nach Verabreichung von Isocarboxazid bekanntgeworden sei.

Crisp et al. 1961 verglichen Iproniazid (Marsilid R), Nialamid (Niamid R) und Phenelzin (Catron R) und fanden eine Abnahme der Lebertoxizität in der genannten Reihenfolge. Es ist allgemeine Ansicht, daß man MAOH bei lebergeschädigten Patienten nicht geben sollte und während jeder Behandlung die Leberfuktion überprüfen sollte, um im gegebenen Fall mit der Medikation sofort aufhören zu können.

c) übrige Nebenwirkungen:

Andere Nebenwirkungen unter therapeutischen Dosen sind entweder nicht so häufig oder nicht so fatal, so daß sie hier aus den bereits zitierten Arbeiten und denen von Hippius und Korenke 1960 und Meyler 1964 nur kurz zusammengestellt werden sollen. Man könnte sie vielleicht einteilen in Störungen des ZNS, des Vegetativums und von Organen, obwohl Überschneidungen mit dieser Einteilung nicht vermeidbar sind.

ZNS:

Psychomotorische Erregung
Zittern

spontane Muskelzuckungen
spastische Tonusveränderungen
Hyperreflexie
Krämpfe
Ataxie
Peraesthesien
neuritische Symptome
Hypomanie
Halluzinationen
Schlafstörungen

Vegetativum:

Schwindel
Kopfschmerz
intracranielle Hämorrhagie
Ohrensausen
periphere Kreislaufstörungen
Blutdruckanstieg
Durchfall
Obstipation
Miktionsstörungen
Mundtrockenheit
Schwitzen

Organe:

Hämolyse
Anämie
Agranulocytose
Appetitlosigkeit
Magenbeschwerden
Abdominalschmerz
Hautödeme
allgerische Exantheme

vorrübergehende Abnahme der Libido
verzögerte Ejakulation
Rot-Grün-Blindheit
Amblyopie
Augenlähmungen
Akkomodationsstörungen

d) akute Überdosierungen:

Nach O'Reilly 1960 hemmt Phenelzin die MAO vorzugsweise im Gehirn.

Solberg 1961 gibt die mittlere Letaldosis für Mäuse mit 90 mg/kg bei oraler und mit 91 mg/kg bei intravenöser Applikation an. Diese Dosen verursachten an Mäusen und Ratten Hyperaktivität, Straub'sche Schwanzreaktionen, Piloerektion, Salivation, Lakrimation und Konvulsionen, wobei die Tiere innerhalb 24 Stunden nach Gabe des Mittels starben. Beim Menschen sollen bei toxischer Dosierung Symptome von Hypernoradrenalinämie entstehen. Der Autor berichtet einen Fall, in dem ein 31-jähriger Mann in 20 Stunden 1200 mg Phenelzin (einmal 30 und einmal 50 Tabletten zu 15 mg) eingenommen hatte, Nach der ersten großen Dosis bekam er Kopfweh und Präcordialschmerz und wurde hyperaktiv. Nach der zweiten Überdosis zeigte er Schläfrigkeit, verlangsamtes Denkvermögen, undeutliche und einsilbige Sprache, kühle Haut, Schwitzen, Lippencyanose, maximal dilatierte und nicht reagierende Pupillen, Hyperventilation, vermehrten zähen Speichelfluß, erhöhten Muskeltonus, Hyperreflexie, fibrilläre Zuckungen, leichte Hypertonie und Hyperthermie. Der Patient konnte seine Extremitäten nicht bewegen und sich nicht aufrecht halten. Wegen Urinretention mußte er katheterisiert

werden. Nach 2 Tagen waren alle pathologischen Zeichen bis auf das langsame Denkvermögen, Erregtheit und Schlaflosigkeit verschwunden. Leicht veränderte Leberfunktionsproben normalisierten sich nach 10 Tagen, woraufhin er entlassen wurde.

Benbow und Super 1961 berichteten über eine 42-jährige Frau in psychiatrischer Behandlung, die 2000 mg Nardil® (40 Tabletten zu 50 mg) auf einmal eingenommen hatte. Auch sie konnte sich nicht aufrichten, sprach undeutlich und unzusammenhängend, war unorientiert und delirant, schrie und mußte angebunden werden. Man beobachtete ausgeprägte Hypertonie, schnellen Puls und schnelle Atmung, dilatierte Pupillen, Hyperreflexie, isolierte Muskelzuckungen, Dehydration und Hyperthermie. In 5 Tagen verschwanden diese Symptome.

Ein dritter Fall ist bei O'Reilly 1960 nachzulesen: Ein 31-jähriger Alkoholiker nahm auf einmal 25 Tabletten Phenelzin zu sich. Er schlief unruhig, erbrach und fiel in ein Coma, aus dem er nicht zu erwecken war. Die Pupillen waren weit, das Gesicht gerötet, der Blutdruck normal, der Puls 108/Min., die Reflexe gesteigert, die Muskeln verkrampft und die Sprache unsicher. Der Patient war desorientiert in Zeit und Ort und bewegte ständig seine Glieder. Er bekam unterstützende Infusionstherapie und 2 mg Reserpin. Nach 24 Stunden wachte er auf, und sein Zustand besserte sich zusehens.

Auch schon bei einer geringeren Überdosis können solche lebensbedrohlichen Zustände auftreten, wie aus dem Bericht von Mc Queen 1963 hervorgeht. Hier nahm eine 33-jährige depressive Frau, die unter der Behandlung mit Librium und Seconal stand, zusätzlich 450 mg Nardil. Sie

wurde im tiefen Coma und cyanotisch in die Klinik eingeliefert und reagierte nur auf starke Reize. Weiter fand man bei ihr Opisthotonus, Genickstarre, ausgeprägten Trismus und Hyperpnoe. Nach Behandlung mit Megimid und Deptazol wurde der bewußtlose Zustand noch tiefer, und die Körpertemperatur stieg auf 107 °F (41,8 °C). Nach Tracheotomie und physikalischer Kühlung besserte sich der Zustand.

D) MAOH BEI KOMBINATION MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

1. Vasopressoramine:

Im Interesse des Wohlergehens der Patienten ist der behandelnde Arzt in der Regel bestrebt, die unangenehmen Nebenreaktionen, die bei der Behandlung mit einem nicht ganz harmlosen Mittel auftreten, ebenfalls zu bekämpfen. Hierbei wird oft versucht, durch symptomatische Behandlung die störenden Effekte zu beseitigen, was oft gelingt.

So wurde auch wiederholt versucht, das die MAOH-Behanlung komplizierende und wie schon ausgeführt bei etwa 30 % auftretende Hypotonie-Symptom zu beheben. Dazu bieten sich dann auch sofort die jedem Arzt geläufigen und in ihrer Wirkung oft studierten verschiedenen Vasopressorsubstanzen an. Als man sie nun in solchen Fällen anwendete, zeigte es sich, daß man damit "in Teufels Küche" kam, indem die Patienten schlagartig mit bedrohlichsten hypertensiven Krisen reagierten, die oft zu ernsterer Besorgnis Anlaß gaben als ihr vorheriger hypotoner Zustand.

Der Grund für diese überschießende Reaktion ist wohl darin zu suchen, daß die normalen Abbauvorgänge und die gegenseitigen Wechselbeziehungen der körpereigenen und exogen zugeführten kreislaufaktiven Amine durch die MAOH gestört werden. Dieser allgemeine Hinweis dürfte zum Verständnis genügen, denn welche Mechanismen im einzelnen hierfür in Frage kommen, kann man heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden, da sich zum Teil widersprechende Ergebnisse vorliegen.

Die bisher als mit den MAOH interferierend bekanntgewordenen Vasopressorsubstanzen seien im folgenden aufgeführt und ihre unangenehmen Wirkungen anhand klinischer Beispiele belegt.

a) Adrenalin:

Aus einer klinischen Studie von Klein und Henk 1963 über die Beeinflussung des Adrenalineffektes auf die Hämodynamik durch MAOH geht hervor, daß bei 10 Männern im Alter von 26 - 35 Jahren der Anstieg des systolischen Blutdruckes, gemessen an der A. brachialis, und die Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens durch intravenöses Adrenalin unter der Behandlung mit N i a m i d höhere Werte erreichte, als dies sonst der Fall ist. Die Reaktion trat sofort nach der Injektion von 10 γ Adrenalin, die bereits 2 Stunden nach peroraler Gabe von 100 mg Niamid vorgenommen wurde, auf.

b) Levarterenol:

Tiger 1962 lenkt die Aufmerksamkeit auf einen Fall, in dem ein Patient gegen seine durch M a r s i l i d -

Behandlung hervorgerufene orthostatische Hypotonie Levarterenol erhalten hatte, worauf sich klinisch und nach dem EKG-Befund ein Bild von Myokarditis entwickelte, was von Mond u. a. beobachtet worden war.

c) Epinephrinhydrochlorid:

Außerdem weißt der obige Autor anhand eines von Coates u. a. berichteten Falles von gleichzeitiger Gabe von Iproniazid und synthetischem razemischem Epinephrinhydrochlorid ("Vaponephrin") auf dabei entstandene krampfhafte Muskelzuckungen hin.

d) Neosynephrin:

In einer Zusammenstellung über gefährliche Arzneimittelinterferenzen führen Bouvier et al. 1963 unter dem Kapitel MAOH eine von Gaultier und Mitarbeitern beschriebene Unverträglichkeitsreaktion mit Neosynephrin an. Hier wurde diese Substanz auch zur antihypotensiven Therapie nach 5-wöchiger MAOH-Behandlung angewendet, wobei der Blutdruck stark anstieg und Gesichtsröte sowie pulsierende Kopfschmerzen auftraten. Innerhalb weniger Stunden sank der Blutdruck ohne weitere Behandlung wieder ab.

e) Ephedrin:

Das oft bei Asthma bronchiale angewendete Ephedrin ist seiner Struktur und Wirkung nach ebenfalls geeignet, mit den MAOH zu interferieren. Es wird aus England ein solcher Fall, sogar mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Low-Beer and Tidmarsh 1963 geben bekannt, daß ein 30-jähriger, schon seit seiner Kindheit an Asthma leidender, schizophren-depressiver Mann 3 Wochen lang mit Chlorpromazin (100 mg) und Iproniazid (50 mg 3 x tgl.) behandelt wurde und nur während seiner Asthmaanfälle jeweils 30 mg Ephedrin bekam, was er gut vertrug. Dann wurde Iproniazid durch "Parstelin" ersetzt, das 10 mg T r a n y l c y p r o m i n und Trifluoperazin pro Tablette enthält. In der ersten Stunde nach der begonnenen Parstelin-Behandlung schien es, als ob der Patient einen Asthmaanfall bekäme, woraufhin man ihm 30 mg Ephedrin gab. Vier Stunden danach betrug seine Körpertemperatur 37, 8 ^{o} C, er hatte Schüttelfrost, einen Blutdruck von 130/90, einen Puls von 120/Min. und schwitzte. Nach einer weiteren halben Stunde verschlechterte sich der Zustand durch Cyanose und kaum mehr fühlbaren Puls. Intravenöses Promazin (100 mg) und Niketamin (0,5 g) sowie Sauerstoff halfen nicht mehr, und der Patient starb kurz nach diesem Therapieversuch. Nach Glazener et al. 1964 soll Tranylcypromin 7 bis 10 mal stärker die MAO hemmen als Iproniazid, wodurch diese plötzliche Reaktion vielleicht erklärt werden könnte.

Von einer Patientin, die unter Niamidbehandlung stand und 50 mg orales Ephedrin zum Anheben des unter der Behandlung abgefallenen Blutdruckes bekam, berichteten Hirsch et al. 1965, daß sie nach einer Stunde Scheitelkopfschmerz und Nackensteife, Schwitzen, linksseitigen Brustschmerz, Übe-lkeit, Erbrechen und Beinmuskelspasmus entwickelte. Der systolische Blutdruck wurde kurz danach mit 160 mm Hg gemessen. Ein von diesem Zwischenfall zurückgebliebenes organisches Hirnsyndrom läßt auf eine

Subarachnoidalblutung schließen, die infolge der Hypertoniekrise entstanden ist.

f) D, L-Norephedrin (Phenylpropanolaminhydrochlorid):

Tonks and Lloyd 1965 berichten zwei Therapiezwischenfälle, die sich kurz nach der Einnahme von "Procol", einem Mittel gegen gewöhnliche Erkältungen, ereigneten. Eine Tablette Procol enthält 50 mg Phenylpropanolaminhydrochlorid, ein sympathicomimetisches Amin, und 2,5 mg Isopropanidjodid, ein langwirkendes Anticholinergicum.

In dem einen Fall hatte eine 48-jährige Frau, die 3 x tgl. 5 mg Mebanazin ("Actomol") erhielt, eine Tablette Procol eingenommen, das sie früher vor der MAOH-Behandlung gut vertragen hatte. 2 Stunden danach kagte sie über schwere frontale und occipitale klopfende Kopfschmerzen. Sie erbrach und wurde bradycard, ihr Blutdruck betrug 160/90. Die Kopfschmerzen ließen in 48 Stunden allmählich nach.

Im anderen Fall erhielt eine 25-jährige Frau 3 x tgl. 15 mg Phenelzin. Auch sie nahm eine Tablette Procol gegen ihren Schnupfen ein, wie sie es zu tun gewohnt war. An diesem Abend hatte sie noch eine Portion gealterten Käse gegessen, wie sie es aber ohne Reaktion darauf auch während der MAOH-Behandlung gewöhnt war. Eine Stunde nach der Einnahme von Procol bekam sie schwere pochende Kopfschmerzen und einen Status epilepticus mit 9 großen Anfällen. Ihre Bewußtlosigkeit hielt 12 Stunden an. Sie erholte sich erst allmählich innerhalb von 14 Tagen. Nach diesem Zwischenfall wurde die Phenelzintherapie ohne Komplikationen

weiter fortgesetzt. Es mag sein, daß in diesem Fall der Käsegenuß, obwohl sonst gut vertragen, die medikamentöse Interferenz noch verstärkte.

Diese Beispiele zeigen eindringlich, wie gefährlich selbst "banale Grippemittel", deren es eine Vielzahl als Kombinationspräparate mit irgendeinem Sympathicomimet icum gibt, bei Behandlung mit MAOH werden können.

g) Mephentermin:

Mit einem Bericht über einen Narkosezwischenfall wendet sich Stark 1962 warnend an seine Fachkollegen. Seine Patientin war 33 Jahre alt und stand wegen depressiver Verstimmung seit einem Monat unter Librium- und Phenelzin-Behandlung. Während einer Narkose mit Lachgas, Sauerstoff und Halothan, nach Prämediaktion mit 50 mg Dolantin, 0,65 mg Atropin, 300 mg Natriumthiopenton und Suxamethonium sank der Blutdruck auf 80 mm Hg systolisch. Da eine Angiographie durchgeführt werden sollte und sich die Arterie bei diesem Blutdruck nicht punktieren ließ, wurde 10 mg M e p h e n t e r m i n i. v. gegeben. Daraufhin entwickelte sich eine Tachykardie von 200 pro Minute und eine Hypertonie von 190 systolisch. Die Venen waren dilatiert. Nach Absetzen von Halothan und Beatmung mit 100 % Sauerstoff verringerte sich der Pulsschlag nach 7 bis 8 Minuten, erschien zuerst gedoppelt, dann regelmäßig mit einigen Extrasystolen. Nach 20 Minuten waren Pulsschlag und Blutdruck wieder normal.

Der Autor führt die Hypertoniekrise auf die Kombination MAOH und Mephentermin zurück und empfiehlt als Gegenmittel Regitin.

h) Pervitin (Methylamphetamin, Methedrin):

Dieses Mittel hat neben seiner zentral erregenden Eigenschaft ebenfalls eine sympathicomimetische Wirkung und wird diesbezüglich auch durch MAOH potenziert. Wie Dally 1962 mitteilt, entstand in einem solchen Fall schon nach einigen Sekunden ein so starker Kopfschmerz, daß der Betroffene laut schreien mochte und bei gleichzeitigem pektanginösen Brustschmerz, begleitet von Tachykardie und Herzklopfen, glaubte, er sterbe. Der Patient war kalt, weiß und hyperpnoisch, schwitzte und erbrach. Der Blutdruck stieg von 120/80 auf 280/150, blieb eine Stunde auf dieser Höhe, sank nach weiteren 2 Stunden auf 210/100, nach 4 Stunden auf 180/80, nach 24 Stunden auf 150/80 und erst nach 48 Stunden auf seinen Normalwert. Aspirin und Amylobarbiton brachten nur geringfügige Schmerzlinderung. Ergotamin, das in einem ähnlichen Fall gegeben wurde, soll die Symptome lindern und abkürzen können. Jedoch wird auch hier vom Verfasser Regitin als günstigstes Therapeutikum angesehen.

Interessant war in diesem Fall, daß bereits 8 Tage vor der Methylamphetamingabe die letzte Dosis Phenelzin verabreicht worden war. Es scheint also der Sicherheitszeitraum von 14 Tagen, den viele Autoren zwischen der Beendigung der MAOH-Therapie und dem Beginn der Behandlung mit einem der indifferenten Mittel fordern, durchaus gerechtfertigt zu sein.

Auch Cooper et al. 1964 beobachteten Occipitalkopfschmerzen, Photophobie, Nausea, Emmesis und Nackensteifigkeit unmittelbar nach Gabe von 20 mg Methylamphetamin während Parstelin-Behandlung.

Einen Todesfall infolge cerebraler Hämorrhagie, verursacht durch eine Injektion von 25 mg Methedrin nach 3-wöchiger Tranylcypromin-Behandlung, der starke Kopfschmerzen und akute Hypertonie folgten, meldet Mason 1962. Er beobachtete ähnliche schwächere Reaktionen auch bei versehentlicher intravenöser Methedringabe bei Patienten, die mit Phenelzin (Nardil) und Isocarboxazid (Marplan) behandelt wurden.

i) Benzedrin (Amphetamin):

Amphetamin ist ebenfalls ein zentralstimulierendes und sympathicomimetisches Mittel, das klinisch zur Abmagerung und psychischer Anregung gegeben wird.

Nach Spengler 1962 hängt die pharmakologisch und klinisch beobachtete Potenzierung des Amphetamins durch MAOH von folgenden Faktoren ab:

"1. Freisetzung von Catecholaminen an für Amphetamin spezifischen Orten

2. Direkte Amphetaminwirkung im Zentralnervensystem im Gegensatz zur Peripherie

3. Gegenseitige Stoffwechselbeeinflussung von Catecholaminen und Amphetamin

4. Hemmung der Amphetaminoxydase."

Der Autor zeigt an Versuchen mit Ratten, daß die anorexigene und psychomotorische Wirkung von d-Amphetamin durch Iproniazid und Pyvaloylbenzylhydrazin potenziert wird.

Roecker und Lane 1961 berichten über eine 43-jährige

Patientin, die täglich mit 15 mg Phenelzin behandelt wurde und zusätzlich ein Kombinationspräparat von D-Amphetamin und Amobarbital erhielt, worauf sie in einen ausgeprägten stupurösen Zustand verfiel.

Mit Exitus letalis am 3. Tag verlief eine Unverträglichkeitsreaktion bei Tranylcypromin-Behandlung, die durch 2 Elektroschocks und Chlordiazepoxyd unterstützt wurde, als der 54-jährigen Patientin wegen Benommenheit 5 mg Amphetamin zusätzlich verabreicht wurden. Der Zwischenfall begann mit starkem Erbrechen und Kollaps, gefolgt von generalisierter Spastik. Man vermutete eine cerebrale Hämorrhagie. Eine Autopsie konnte in diesem bemerkenswerten Fall leider nicht ausgeführt werden (Zeck 1961).

Eine 38-jährige Frau mit Dexamphetaminsucht über 14 Jahre (100 Tabletten pro Woche) erhielt während einer Entziehungskur Perphenazin, Vitamin B-Komplex, Ascorbinsäureinjektionen, aber kein Amphetamin mehr. Nach 5-tägiger Behandlung gegen ihre Entziehungsdepression gab man ihr "Parstelin", das 10 mg des MAOH Tranylcypromin enthält. Bereits eine Stunde nach Einnahme der ersten Tablette bemerkte die Patientin geistige Verwirrtheit, Kopfweh und Herzklopfen, weshalb sie sich ins Bett legte. Ihr Blick war glasig, sie weinte und schwitzte im Gesicht. Zwölfmal pro Tag und 5 Tage lang hatte sie solche Anfälle, bei denen der Blutdruck bei 200/120 lag und die Pulsfrequenz 110 pro Minute betrug. Hay 1962, der diesen Fall beschreibt, warnt davor, Amphetamin-Entziehungs-Depressionen mit MAOH zu behandeln.

Die ganze Dramtik dieser unberechenbaren Komplikationen spiegelt sich in dem von Womack 1963 berichteten Todesfall eines physisch vollkommen gesunden Gymnasiasten wider. Dieser hatte gegen einen depressiven Zustand einen Monat lang "Drinamyl" (5 mg D e x a m p e t a m i n und 32 mg Amylobarbiton) bekommen. Danach wurde die Therapie nur mit "Parstelin" fortgesetzt und nach 15 Tagen erst bekam der Kopf- und Brustschmerzen, Gesichtsrötung und Brechreiz. Einige Minuten darauf wurde er extrem blaß, kollabierte und verstarb beim Transport ins Krankenhaus. Die Autopsie zeigte lediglich venöse Blutstauung in den inneren Organen und ein leichtes Hirnödem.

k) Novadral:

Über die erfolgreiche Anwendung von Novadral zur Kreislaufstabilisierung bei hypotonen Zuständen infolge Phenothiazin- und MAOH-Behandlung berichtet Schlake 1962. Aufgrund dieser Veröffentlichung scheint es, daß dieses Kreislaufmittel gar nicht oder nur wenig durch MAOH potenziert wird.

In einer Disserationsarbeit untersuchte Schoner 1962 diese Frage und seine Ergebnisse aus Versuchen an kreislaufgesunden Personen lassen eindeutig einen signifikanten potenzierenden Effekt des Iproniazids auf Novadral bei dessen parenteraler und oraler Verabreichung erkennen, der 2 bis 3 Wochen je nach Dosierung anhielt.

Heinecker und Nanay 1963 prüften das Verhalten von oralem Novadral liquidum auf den Blutdruck während einer Dauermedikation mit Iproniazid, Isocarboxazid und Nialamid. Sie beobachteten bei allen drei MAOH nach einer Latenz-

zeit von 4 bis 10 Tagen eine deutliche Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes und eine Erniedrigung der Pulsfrequenz durch 20 Tropfen Novadral liquidum, die im Vorversuch, allein verabreicht, keine Wirkung auf den Kreislauf hatten. Eine Woche lang nach Absetzen der MAOH war dieser Blutdruck-hebende Effekt noch nachzuweisen.

In ihrem Bericht über klinische Erfahrungen mit parenteralem Niamid bei depressiven Syndromen berichten Cornu,und Hodel 1965 einen Therapiezwischenfall nach Verabreichung von Depot-Novadral bei einem hypotonen Zustand, der in einer "schweren Hypertoniekrise mit Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und stärkstem Nackenkopfschmerz" bestand.

l) Metaraminol:

Nach Applikation von 4 mg dieses Pressoramins intramuskulär entwickelte sich nach 10 Minuten ein akuter Hypertonus von 300 mm Hg systolisch, begleitet von Kopf- und Brustschmerz, Nackensteifigkeit, erhöhtem Muskeltonus und nicht reagierenden dilatierten Pupillen. Der Herzrythmus war bei 120 pro Minute völlig unregelmäßig und im EKG waren zahlreiche Extrasystolen zu erkennen. Nach einer Stunde war der Blutdruck auf 150/100 gefallen und nach 8 Stunden war der normale Zustand wieder erreicht, wie Horler und Wynne 1965 bei einem 58-jährigen Mann, der unter P a r g y l i n -Therapie kollabiert war, beobachteten.

m) Veritol:

Bei Veritol stellte Schoner 1962 gegenüber Novadral eine

ausgeprägtere potenzierende Wirkung auf den Kreislauf unter den schon genannten Bedingungen (S. 43) fest.

n) Coramin: und

o) Pressyl:

werden von Bouvier et al. 1963 ebenfalls solcher stark hypertensiver Reaktionen bei gleichzeitiger MAOH-Behandlung beschuldigt.

2. Monoaminvorstufen:

Im Körperstoffwechsel entstehen die biogenen Amine durch Decarboxylierung von Aminosäuren unter dem Einfluß des Fermentes Decarboxylase. Wenn man nun die entsprechenden Aminosäuren zuführt, müßte man auch einen solchen Effekt erwarten können wie bei Gabe der Amine selbst.

a) Dopa:

Da Dopamin Pressorwirkung besitzt, versuchte man mit Dopa den Blutdruck ebenfalls anzuheben, was auch gelang. Hemmt man jedoch die Decarboxylase (z. B. mit Alphamethyldopa), so bleibt dieser Effekt erwartungsgemäß aus. Normalerweise wird Dopamin schnell oxydiert und in Homovanilinsäure umgewandelt. Wird diese Oxydation durch Hemmung der MAO gestoppt, so kommt es zu einer Anhäufung von Dopamin und dadurch zu einem starken Pressoreffekt (Leading Articles, Lancet 1965).

So berichtet Hodge 1965 vom Ansteigen des Blutdruckes von 120/80 mm Hg auf 204/104 mm Hg 55 Minuten nach Einnahme von 500 mg Dopa bei gleichzeitiger Behandlung mit

Pargylin (50 mg täglich). Zur Verhinderung eines weiteren Ansteigens der Blutdruckwerte wurden 30 mg Regitin intravenös injiziert.

Der Verfasser zitiert Klerman et al. in einem weiteren Fall, wo der Blutdruck unter solchen Umständen auf 240/150 anstieg, eine Kammerartythmie mit Hebung der T-Wellen auftrat und ein Pochen im Kopf und im Genick sowie ein Gefühl von Zusammenziehung in der Brust angegeben wurde.

b) Tryptophan:

Um die antidepressive Wirkung der MAOH zu erhöhen, kombinierte man sie versuchsweise mit Tryptophan, was dann auch einen begünstigenden Effekt ergab. Dabei traten Nebenerscheinungen auf, die Pare 1963 mit Muskelzuckungen, Hyperreflexie, Ataxie, Sehstörungen und geistiger Verwirrung angibt.

c) Alpha-Methyldopa:

Das in neuerer Zeit zur Hochdrucktherapie verwendete Alpha-Methyldopa hat einen reserpinähnlichen Effekt, indem es im Gehirn die Monoaminspeicher entleert. Patienten, die zuerst MAOH und dann Alpha-Methyldopa erhalten, zeigen Hyperexcitation. Dies ist aber nicht zu beobachten, wenn die Applikationsfolge umgekehrt ist (Natarajan 1964).

3. Diuretika:

Diuretika werden seit langem in der Therapie der Hypertension mit gutem Erfolg angewandt. Meist werden sie

zusammen mit Rauwolfiaalkaloiden verordnet.

Nachdem die MAOH zur antihypertensiven Therapie herangezogen wurden, begann man diese auch mit Diuretika zu kombinieren.

a) Methyclothiazid:

Moser et al. 1964 konnte zeigen, daß der MAOH Pargylin allein etwa die gleiche blutdrucksenkende Wirkung wie das Diuretikum Methyclothiazid allein ausübt. Verabreichten sie Methyclothiazid zusammen mit Pargylin, so war ein deutlich stärkerer Blutdruckabfall gegenüber der Gabe einer der Substanzen allein zu verzeichnen. Bei den klinischen Studien stellte es sich heraus, daß infolge eines gewissen kumulierenden Effektes von Pargylin im Verlauf der Behandlung die Wirkung von Methyclothiazid auf den Blutdruck potenziert wird und langanhaltende orthostatische Hypotensionen auftraten.

b) Benzydroflumethiazid:

Mit Isocarboxazid (Marplan) und Benzydroflumethiazid erhielten Moser et al. schon 1961 vergleichbare Ergebnisse.

c) Chlorothiazid:

Griffith 1960, der ebenfalls eine Potenzierung der hypotensiven Wirkung von Chlorothiazid beobachtet hat, verwendet deshalb gern Quecksilberdiuretika bei Patienten mit MAOH-Behandlung, wobei anscheinend die schweren orthostatischen Hypotensionen nicht aufzutreten pflegen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Gates 1963 nach hypertensiven Krisen unter Pargylin-Medikation jeweils spontane Diurese beobachtet hat und glaubt, daß eine Wasserretention maßgeblich an der Hypertonie beteiligt ist, weshalb er in solchen Fällen ein orales Diuretikum als Teil der Behandlung gibt. Er schlägt vor, ein Diuretikum prophylaktisch bei Tranylcypromin mit zu verabreichen.

4. Andere Psychopharmaka:

Wenn man auch in den letzten Jahren bei psychiatrischen Erkrankungen Erfolge durch die Anwendung verschiedener Verbindungen wie Phenothiazine, Rauwolfia-Alkaloide, Benzochinolizine, Benzodiazepine, Dibenzoazepine, Thioxanthine, MAOH usw. erzielt hat, so ist die Behandlung, verglichen mit anderen Krankheitsgruppen, noch nicht so befriedigend, und der Gedanke liegt nahe, die einzelnen Psychopharmaka miteinander zu kombinieren, um praktisch durch einen Summationseffekt zu einer intensiveren und breiteren therapeutischen Wirkung zu gelangen. So schlägt Eichhorn 1961 für die Behandlung der Depressionen eine Kombinationstherapie zwischen MAOH und anderen psychotropen Substanzen vor. Er geht von dem Gedanken aus, daß man die verschiedenen Mittel in niedriger Dosierung gemeinsam anwenden sollte, mit dem Ziel, einerseits die unerwünschten Nebenwirkungen der einzelnen Pharmaka zu verringern und andererseits die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu addieren. Leider hat es sich herausgestellt, daß die MAOH gar nicht so "kombinationsfreudig" sind, und eine Reihe von leichten bis zu tödlichen Therapiezwischenfällen sind bekannt geworden.

a) Reserpin:

Die Rauwolfia-Alkaloide (Reserpin, Rescinnamin, Deserpidin, Raunescin) wirken auf das ZNS, indem sie einen Abfall des 5-Hydroxytryptamin-, Noradrenalin-, und Dopamingehaltes im Gehirn (auch in anderen Organen) verursachen. Deshalb zählt man sie zu der Gruppe der Monoaminfreisetzer. Sie bewirken auch eine vermehrte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin. Ihr Einfluß auf die Hirnmonoamine dauert einige Tage an, womit möglicherweise ihr kumulativer Effekt zusammenhängt (Pletscher und Gey 1960).

Reserpin verursacht Sedierung, Miosis, Hypothermie und Narkosepotenzierung. Bei Kombination mit MAOH beobachtete man im Tierversuch eine Umkehrung dieser Symptome, also Agitation, Hypermotilität, Mydriasis, Hyperthermie und Aufhebung der Narkosepotenzierung, wie auch aus Tabelle III ersichtlich ist (Leusen, 1960). Dementsprechend sind also die MAOH Reserpinantagonisten.

Tabelle III:

Gegenüberstellung der Monoamin-Freisetzer und der Monoaminoxydase-Hemmer und der Wirkung der ersteren nach Vorbehandlung mit der zweiten.

	I Monoamin-Freisetzer	II Monoamin-oxydase-Hemmer	I nach Vorbehandlung mit II
Psyche	-	±	++
Motorisches System	-	±	++
Barbiturat-Narkose	++	(+-)	0
Äthanol-Narkose	++	0-	0
Pupillengröße	-	±	++
Nickhaut	-	±	++
Körpertemperatur	-	0	++
Elektroschock	+	-	-
Medik. Konvulsionen	+	-	-
"Audiog. Konvulsionen"	±	-	-
Blutdruck	-	-	+
Herz (Inotrop.)	-	-	
Magensekretion	++	±	++
Magenmotilität	++		++
Magengeschwüre	++	0	0

- Senkung oder Dämpfung + Steigerung 0 keine Veränderungen

Moser et al. 1961 und 1964 stellten jedoch bei hypertensiven Menschen keine Erhöhung des durch Isocarboxazid

gesenkten Blutdrucks fest, als Isocarboxazid (40 mg/Tag) und Reserpin (50 mg/Tag) zusammen verabreicht wurden.

Indes findet sich bei Harrer 1961 ein Hinweis auf ein von Voelkel beschriebenes Störsyndrom, hervorgerufen durch Reserpin nach vorheriger Behandlung mit MAOH. Dabei traten auf: erhöhte Motilität verbunden mit Unruhe, Ängstlichkeit, Mißtrauen und Gereiztheit, gestörte Amnesie, Cyanose des Gesichtes, erweiterte Pupillen, Schwitzen, manchmal auch Verwirrtheit, Antriebsverlangsamung, gesteigertes Ruhe- und Schlafbedürfnis. Für diese Symptome wird ein gestörter Monoaminstoffwechsel durch Monoaminoxydasehemmung und "Monoaminfreisetzung" verantwortlich gemacht.

b) Nitoman:

Nach Pletscher und Gey 1960 zeigen die synthetischen Benzochinolizine, deren bekanntestes das Nitoman ist, ebenfalls wie Reserpin den monoaminfreisetzenden Effekt, nur mit dem Unterschied, daß er kurzdauernder ist.

Auch Nitoman führt nach vorausgegangener MAOH-Behandlung zu Komplikationen, wie Davies 1960 berichtet. Einer seiner Patienten erhielt 7 Tage 25 mg Niamid pro die worauf er hyperaktiv wurde. Nach 2 Tagen Behandlungspause wurde die Therapie mit 10 mg Nitoman fortgesetzt. Nach 6 Stunden kollabierte der Patient, wurde bewußtlos und bekam einen epileptiformen Anfall, reagierte aber auf schmerzhafte Reize. Dazu fand man Opisthotonus, Gesichtsröte, eine Hyperpnoe von 25/Min. und Tachykardie von 160/Min. Fünfzehn

Minuten danach erschien er normal. Drei Tage später wiederholte sich solch ein Anfall, gefolgt von einigen sechsstündigen Bewußtlosigkeitsperioden.

c) Imipramin:

Einige Arzneimittel, die ebenfalls wie die MAOH antidepressiv wirken, faßt man als Thymoleptica zusammen. Ein ausgezeichnet wirksames Präparat dieser Gruppe ist das Imipramin, das von Geigy und Thomae als Tofranil R im Handel ist. An der gemeinsamen Wirkung der Thymoleptica und MAOH auf Depressionen liegt es, daß sie bei ungenügendem Therapieerfolg unmittelbar hintereinander oder sogar zusammen angewendet wurden. Dies erwies sich aber als sehr gefährlich, da schwere toxische Reaktionen mit zum Teil tödlichem Ausgang auftraten.

Von verschiedenen MAOH sind solche Interferenzen mit Imipramin beschrieben worden, so zum Beispiel von Serin-Isopropylhydrazid, (Ro4 - 1038), Marsilid, Marplan, Nardil, Tranylcypromin und Niamid. Die Reaktionen traten bei therapeutischen Dosen und bei Überdosierungen auf. In der Applikationsreihenfolge ist zu beachten, daß Imipramin nach MAOH oder die Kombination beider gefährlicher ist als MAOH nach Imipramin.

Kröber 1960 berichtet über einen Fall, in dem ein 40-jähriger Mann zuerst mit Phenothiazinen allein, dann mit Taxilan und Marsilid behandelt wurde. 14 Stunden nach Absetzen der Medikation erhielt er 50 mg Tofranil R i. m. "Innerhalb weniger Stunden entwickelte sich ein lebensbedrohlicher Zustand mit Schwitzen, Unruhe, Herzangst, Tachykardie, raschem Fieberanstieg auf 42 °C,

bis es gut 3 Stunden nach der Tofranilinjektion zum plötzlichen Verfall mit Exitus letalis kam. Der Patient war bis zuletzt ansprechbar. Analgetika, Cordalin-Strophantin, Suprarenin konnten nicht helfen."

Inkompatibilitätserscheinungen bei 6 Patienten, die zuerst Serin-Isopropylhydrazid (Ro 4-1038) und anschließend Imipramin (Tofranil R) erhielten, schildert Harrer 1961 mit: "Schwindel, Übelkeit,, Erbrechen, grobschlägigem Tremor, Kopfschmerzen, profusen Schweißausbrüchen, Atemnot und Kollapszuständen."

Vereinzelt traten auch transitorische delirante Verwirrtheitszustände auf."

Der gleiche Autor beschreibt noch 4 klinische Bilder von solchen Störsyndromen, die auf eine Therapie mit Isocarboxazid (Marplan R) und im Abstand von 2 - 24 Stunden gefolgt von Imipramin per os zurückzuführen waren. In einem der Fälle trat der Tod im Kollaps ein.

20 Minuten nach einer Injektion von 25 mg Tofranil trat bei einer Patientin, die vorher 14 Tage lang mit Nardil behandelt worden war, ein bedrohliches Delirium mit Krämpfen und Hyperthermie auf, wie bei Singh 1960 nachzulesen ist.

Ein weiterer Therapiezwischenfall, der sich auf eine gleichzeitige Einnahme von 15 mg Nardil R und 50 mg Tofranil R nach MAOH-Vorbehandlung hin einstellte, ist von Howarth 1961 veröffentlicht worden.

Die Einnahme einer Überdosis von 200 mg Imipramin zusätzlich zur Phenelzintherapie rief ein Coma mit Hyperexcitation und Hyperpyrexie bei einem 23-jährigen, vorher Preludin-süchtigen Mädchen hervor. Nach 4 Stunden trat der Tod infolge Körpertemperaturerhöhung auf 42,8 ^{o} C ein (Davies 1960).

Über einen Selbstmordversuch mit 175 mg Tranylcypromin und 275 mg Imipramin berichten Luby und Domino 1961. Dieser führte zu einem ähnlichen Zustand wie in den übrigen Fällen. Durch Magenspülung, Infusion und Abkühlung konnte die betroffene Patientin gerettet werden. Kurzeitiger Gedächtnisverlust und Verwirrung hielten noch zwei Wochen an.

Nach gleichzeitiger Einnahme von 600 mg Imipramin und 130 mg Tranylcypromin (in 13 Tabletten Parstellin ^{R}) entwickelte sich zuerst ein hyperreaktiver, hypertoner, semicomatöser Zustand. 2 mg Benztropinsulfat (Cogentin ^{R}) wurden i. v. gegeben, was aber keine Besserung brachte. Nach weiteren 2 Stunden entstand allmählich ein irreversibles Coma mit starker Hypotension von 70 mm Hg systolisch und Hyperthermie von über 42 ^{o} C, woraufhin der Tod eintrat (Babiak 1961).

Auch Pakesch 1963 führt zwei Unverträglichkeitsreaktionen an. Bei der einen erhielt der Patient 25 mg Tofranil i. m., nachdem er mit 6 Niamidinfusionen und 3 ml 100 mg Niamid peroral vorbehandelt war. Eine Stunde nach der Tofranilinjektion kam es zu Beklemmungsgefühlen, Angstzuständen und Blutdruckabfall.

Der zweite Fall ist deshalb interessant, weil hier in

der Reihenfolge der Behandlung erst eine Tofranilkur mit 3 mal 2 Tabletten zu 25 mg durchgeführt wurde und dann erst nach 2 Tagen eine Niamid-Infusion mit 500 mg erfolgte. Bereits nach 30 Minuten, als erst etwa 120 mg Niamid infundiert waren, entwickelte der Patient starken Tremor, Angstzustände, Schwitzen, Gesichtsblässe und Hypotonie. Daraufhin wurde die Infusion abgebrochen und mit Coramin der Blutdruck angehoben.

Wenn man die klinische Symptomatik dieser Arzneimittelinterferenz zwischen MAOH und Imipramin vergleicht mit der, die sich bei einer Überdosierung von Tofranil allein (Lee 1961 und Somucuoglu 1960) und MAOH allein (S. 32 ff) ergibt, so kann man unschwer eine Summation der toxischen Wirkung beider Arzneimittelarten erkennen. Sowohl bei MAOH als auch bei Imipramin sind die hervorstechenden Zeichen der Überdosierung Bewegungszwang, Krampfneigung, Kreislauf- und Atemstörungen, Pupillenerweiterung, Bewußtseinsstörung und Temperaturerhöhung.

d) Taxilan:

Bloße Erwähnung findet eine Unverträglichkeit von MAOH mit Phenothiazinderivaten in der Literatur verschiedentlich.

In einem Fall (Degwitz und Neswetha 1962) scheint eine solche stattgefunden zu haben, wenn man einen exogenen Faktor (z. B. Nahrung, Genußmittel usw.), der in diesem Beispiel auch denkbar wäre, ausklammern kann. Hier erhielt eine manisch-depressive Patientin erst Elektro-

schocks, dann eine Tofranilkur und schließlich den MAOH Alacine kombiniert mit Taxilan. Zur Nacht wurde noch Luminal R und Somnifen R verabreicht, bis "leichte Zeichen einer Barbitursäureüberdosierung" auftraten und diese Medikamente abgesetzt wurden. Vier Tage darauf, am 17. Tag der Kombinationsbehandlung mit Alacine (zu der Zeit 6 mal 1 Dragee) und Taxilan (zu der Zeit 3 mal 50 mg) trat nach einem Spaziergang bei der betreffenden Patientin ein Benommenheitszustand mit Tachykardie von 100/min., Hypertonie von 170/100 mm Hg, feuchten Händen und Füßen, Gänsehaut, dilatierten nichtreagierenden Pupillen, positivem Babinski und nestelnden Bewegungen der Hände auf. Sie bekam 0,2 g Luminal, und nach 5 Stunden bildeten sich diese Symptome zurück, wobei die Patientin wieder ihr volles Bewußtsein erlangte.

e) Largaktil = Megaphen:

f) Phenergan = Atosil:

Diese beiden Phenothiazinderivate werden bei Pakesch 1963 mit für den Tod einer 38-jährigen Patientin, die eine hochdosierte Niamid-Infusionstherapie erhielt, verantwortlich gemacht. Der massive Tremor und der Kreislaufkollaps, der im Anschluß an eine der 900 mg-Infusionen entstand, scheint ein Überdosierungssyndrom gewesen zu sein. 25 mg Largaktil und eine Ampulle Phenergan i. m. werden für das Versagen der Kreislauftherapie mit "Adrenalin, Coramin und einer Reihe anderer Kreislaufmittel" angeschuldigt.

5. Narkotika:

Tierexperimentell sind zahlreiche Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der Narkosedauer durch MAOH durchgeführt worden. Dabei zeigte es sich, daß nicht nur die Hemmung der MAO für die Effekte verantwortlich ist, sondern in bedeutendem Umfang die Hemmung anderer Fermentsysteme in den Lebermikrosomen, die den Abbau der einzelnen Pharmaka besorgen.

a) Evipan:

Fouts und Brodie 1955 fanden, daß die MAOH "Lilly 18947" und "SKF 525-A" die Dauer der Hexobarbitalnarkose bei Mäusen verlängern, wenn sie 40 Min. vor dem Narkotikum gegeben wurden, und zwar durch eine Hemmung der Mikrosomenenzyme der Leber, welche das Hexobarbital zu pharmakologisch unwirksamen Metaboliten abbauen. Die narkotische Wirkung wird also durch die verzögerte Eliminierung des Hexobarbitals verlängert.

Holtz et al. 1957 konnten zeigen, daß die Evipannarkose verlängert wird, wenn man Iproniazid 3 Stunden vor Evipan injiziert, verkürzt wird, wenn man Iproniazid 22 bis 44 Stunden vor Evipan injiziert, und nicht signifikant verändert wird, wenn man Iproniazid etwa 18 Stunden vor Evipan injiziert.

Nach Stock und Westermann 1962 ist für den Narkose-verkürzenden Effekt ein beschleunigter Barbituratabbau durch eine Aktivierung der Mikroskomenenzyme der Leber verantwortlich, welcher eben erst später in Erscheinung tritt. Zu diesem Zeitpunkt ist auch der Einstrom des

Barbiturates in das Gehirn vermindert, was mit dafür verantwortlich zu machen ist. Nach diesen Befunden erscheint es möglich, daß auch beim Menschen ein Narkose-potenzierender Effekt unter MAOH-Behandlung auftreten könnte.

b) Amobarbital:

Domino et al. 1962 glauben, solch eine Barbituratpotenzierung durch MAOH beobachtet zu haben. Ihre Patientin wurde 13 Tage mit je 10 mg Tranylcypromin behandelt. Wegen Agitiertheit bekam sie Amobarbitalnatrium (250 mg i. m.) zur Sedierung. Innerhalb einer Stunde wurde sie ataktisch, fiel hin, stieß sich mehrmals den Kopf an, grub ihre Fingernägel in ihre Haut, fühlte Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel. Nach 3 Stunden erbrach sie und wurde semicomatös. Ihre Pupillen waren dilatiert, ihr Blutdruck betrug 82/64 mm Hg. Dann reagierte sie nicht mehr auf Nadelstiche. 36 Stunden dauerte dieser Zustand an, und 3 Tage war sie desorientiert mit häufigem Gedächtnisschwund. Noch 2 Wochen klagte sie über Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche.

Die Verfasser stellten dann Versuche mit Albinoratten an, die ergaben, daß Tranylcypromin den Amobarbitalschlaf der Tiere mindestens 2 1/2 fach verlängerte und glauben deshalb, daß die Reaktion bei der Patientin wohl wahrscheinlicher auf die medikamentöse Interferenz als auf eine eventuell entstandene Gehirnerschütterung zurückzuführen ist.

c) Imesonal:

In der Deutschen Medizinischen Wochenschrift 86, 1112 (1961) wird von einem Patienten berichtet, der unter Marsilidbehandlung (schon 2 Wochen) 0,1-0,2 g Imesonal-Tabletten und 25 - 20 mg Verophen-Zäpfchen genommen hatte und daraufhin langanhaltende unüberwindliche Müdigkeit bekam.

Hier wird aber das Phenothiazinpräparat auch noch an der Wirkung mitbeteiligt gewesen sein.

6. Analgetika:

a) Dolantin:

Am bekanntesten scheint, den zahlreichen Veröffentlichungen nach zu urteilen, die Interferenz zwischen MAOH und Dolantin zu sein. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß als Nebenwirkungen der MAOH plötzlich schwere Kopf- und Brustschmerzen auftreten, die eine Behandlung mit einem starken Analgetikum verlangen. Seit die MAOH in der Angina pectoris-Therapie eine Rolle spielen, ist diese Gefahr ebenfalls gegeben, da die bei dieser Erkrankung auftretenden paroxysmalen Schmerzzustände auch gern mit Dolantin behandelt werden.

1955 findet sich der erste Bericht einer Unverträglichkeitsreaktion zwischen einem MAOH und Dolantin bei Mitchell. Dieser behandelte einen Patienten mit Iproniazid gegen Tuberkulose. 20 Minuten nachdem der Patient 100 mg Dolantin erhalten hatte, entwickelte er Cyanose, Schwitzen, Tachykardie, Hyperreflexie, Knöchel-

klonus und beiderseitigen Extensorplantar-Reflex.

Papp und Benaim 1958 beschrieben den Fall einer Frau mit therapieresistenter Angina pectoris, die schließlich mit Iproniazid (3 x täglich) behandelt wurde. Während eines pectanginösen Anfalls injizierte man ihr 100 mg Pethidin und, weil es nicht half, nach 1/2 Stunde noch einmal die gleiche Dosis. Daraufhin wurde sie binnen weniger Minuten hyperaktiv mit unkontrollierten Bewegungen, verwirrt und unwillig. Sie bekam Phenobarbital, Promethazin, Pentobarbiton und Quinalbarbiton ohne Erfolg. Erst nach 50 mg Chlorpromazin wurde sie ruhig und schlief ein. Am nächsten Tag verhielt sie sich wieder normal; Iproniazid wurde abgesetzt. Am nächsten Abend hatte sie wieder einen Angina pectoris-Anfall, der ebenfalls mit 200 mg Dolantin behandelt wurde, worauf sie in der gleichen Weise wie am Vortage reagierte. 50 mg Chlorpromazin wurden injiziert und außerdem wurde sie auf 3 x 50 mg desselben Medikamentes 3 x täglich peroral eingestellt. Ihr hyperaktiver Zustand konnte damit beherrscht werden, und 200 mg Pethitin gegen einen Anfall, der sich nach weiteren 2 Tagen ereignete, zeigte keine Reaktion mehr.

Chlorpromazin erwies sich als äußerst wirksam gegen die ausgebrochene Reaktion und ließ bei Dauermedikation eine solche Komplikation gar nicht erst wieder aufkommen.

Shee 1960 erlebte ebenfalls 2 Fälle einer solchen Unverträglichkeit zwischen Iproniazid und Dolantin. Beide Male reagierten die Patienten mit einem tiefen Coma,

Cheyne-Stoke'scher Atmung, Pupillenerweiterung, Hyperreflexie und akuter Hypertonie. Intravenöses Prednisolon brachte sofortige Besserung der bedrohlichen Zustände.

Einen Todesfall nach der 2. Injektion von Pethidin innerhalb eines Tages und zusätzlich einer Injektion von Morphin bei einem Patienten in gutem postoperativen Zustand, der unter Phenelzin (Nardil ^{R})-Therapie stand, teilt Palmer 1960 mit. Hier werden als auffälligste Zeichen äußerste Ruhelosigkeit, Cyanose und Hyperpyrexie genannt.

Clement und Benanzon 1962 berichten von einer Frau, die vor einer Operation Chlorpromazin, Kokain, Atropin, Thiopenton und Succinylcholin bekam. Während der Narkose mit Lachgas, Sauerstoff und Halothan fiel der Blutdruck auf 70 mm Hg systolisch, es entstand eine Hyperpnoe von 36/min. und die Patientin bewegte ihre Arme. Sie erhielt zweimal hintereinander 10 mg Pethidin, um die Narkose zu vertiefen. Auch nach 5 mg Methoxamin stieg der Blutdruck nicht an und veränderte sich die Hyperventilation nicht.

Nach der Operation war die Patientin verwirrt. Weiter hyperpnoisch und unruhig, wurde sie hoch fieberhaft, rot und schwitzte. Als sie auf Befragen sagte, daß sie unter Marsilid-Therapie stand, gab man ihr 50 mg Chlorpromazin intravenös, wonach sich ihr Zustand bald besserte.

In diesem Fall haben wohl mehrere Medikamente mit dem Iproniazid interferiert.

Zwei weitere Zwischenfälle werden von Taylor 1962 gemeldet. Ein Phenelzin-Patient erhielt postoperativ 100 mg Phethidin. Bald darauf setzte seine Atmung aus, er wurde blau und steif, sein Puls war kaum mehr fühlbar. Nach 5 minutiger künstlicher Beatmung erholte er sich langsam.

Eine mit Phenelzin behandelte Frau bekam gegen schwere Kopfschmerzen 100 mg Pethidin i. m. zweimal im Abstand von einem Monat. Nach der 2. Injektion wurde sie verwirrt, reizbar, hyperaktiv und hypertensiv mit einem Blutdruck von 260/120 mm Hg. 36 Stunden blieb sie semicomatös und erholte sich allmählich ohne Behandlung innerhalb von 3 Tagen.

Eine mit Phenelzin behandelte Schwangere gebar nach einer Pethidininjektion ihr Kind in tiefem Schlaf. Danach vertiefte sich ihr Coma, Atmung, Puls und Blutdruck verschlechterten sich, die Pupillen reagierten nicht und der Cornealreflex war negativ. Sauerstoff, Hydrocortison und Infusionstherapie besserten ihren Zustand langsam (Cocks, Passmore u. Rowe 1962).

Tranylcypromin und Pethidin verursachten einen Anfall mit wilden Bewegungen und Geschrei, gefolgt von Kollaps mit schlechter Atmung, Cyanose und klonischen Spasmen, Bewußtlosigkeit und Hyperthermie, was bei Denton et al. 1962 nachzulesen ist.

Zwei Zwischenfälle mit Pargylin und Pethidin berichtet Vigran 1964. Ein wegen Hypertonie unter kombinierter Paragyline-Hydrochlorothiazid-Therapie stehender Patient erhielt eine Injektion von 100 mg Pethidin und Scopolamin-

hydrochlorid zur Vorbereitung auf eine Arteriographie, worauf er mit tonischen Spasmen, Extensor-Plantarreflex, Genick- und Extremitätenstarre reagierte.

Eine Frau, die bei antihypertensiver Therapie unter Pargylin-Medikation stand, bekam nach 2 Wochen Kopfschmerzen und Praecordialschmerz mit akuter Hypertonie, Tachykardie, Dyspnoe, Cyanose und Diaphorese, wogegen sie nur 25 mg Meperidin bekam. Dies führte zu plötzlicher Hypotension von 80/70 mm Hg, die mit Glukose-Metaraminolinfusion beherrscht werden konnte.

Churchill - Davidson 1965 beschäftigt sich mit dem Problem der Praemedikation zur Narkose bei Patienten, die unter MAOH-Behandlung stehen. Er schlägt vor, in solchen Fällen so vorzugehen, daß man langsam einschleichend mit ansteigenden Dosen die Verträglichkeit des Dolantin für den Patienten austestet. Er wendet folgende Methode an: Anfangs 5 mg Pethidin oder 0,5 mg Morphin i. m., Beobachtung des Patienten und Untersuchung alle 5 Min. in den ersten 20 Minuten und dann alle 10 Minuten für weitere 40 Minuten. Daraufhin, wenn keine Reaktion eingetreten ist, 10 mg Pethidin oder 1 mg Morphin mit anschließender Beobachtung wie in der ersten Stunde; wenn der Patient sich wieder normal verhalten hat, nach einer Stunde 20 mg Pethidin oder 2 mg Morphin; nach der gut überstandenen 3. Stunde dann 40 mg Pethidin oder 4 mg Morphin. In solchen Fällen ohne Reaktion könne man dann auch postoperativ Pethidin oder Morphin geben.

Dundee und Tinckler 1952 zeigten, daß bei Patienten mit

schwerem Leberschaden infolge Entgiftungsunfähigkeit der Leber unter therapeutischen Dolantin-Gaben überschießende Reaktionen mit cerebraler Excitation und Konfusion auftreten, also ähnliche Zustände wie bei der Kombination mit MAOH. Dies legt den Gedanken nahe, daß bei den Interferenzreaktionen zu einem großen Teil ein verminderter Abbau des Dolantins infolge der Eigenschaft der MAOH, die Enzyme der Lebermikrosomen zu hemmen, ursächlich in Frage kommt. Solchen Patienten mit Pethidinintoxikationen durch Verringerung des Abbaues kann man zuhilfe kommen, indem man für eine vermehrte Ausscheidung des noch unabgebauten Medikamentes sorgt. Diesbezüglich konnten London und Milne 1962 nachweisen, daß die Ausscheidung des unveränderten Pethidins durch die Niere pH-abhängig ist. Sie zeigten, daß normalerweise weniger als 5 % Pethidin ausgeschieden werden, bei einem Harn-pH-Wert tiefer als 5 jedoch 25 % auf diese Weise eliminiert werden. Als säuernde Agentien werden Natriumphosphat, Lysin oder Argininhydrochlorid empfohlen. Zusätzlich raten sie noch die Diurese zu fördern, um damit die Exkretionsrate weiterhin zu erhöhen.

Diese vorgeschlagene kausale Therapie, verbunden mit der sofortigen Injektion von Prednisolon i. v. zum Schutz gegen Unverträglichkeitsreaktionen allgemein und einer Injektion von Chlorpromazin gegen die zentralnervöse Irritation sowie mit in den entsprechenden Fällen angezeigten Allgemeinmaßnahmen, scheint zur Zeit die optimalste Behandlung der MAOH-Dolantin-Interferenz zu sein.

b) Polamidon = Methadon:

Vigran 1964 zählt dieses Medikament unter anderen mit

MAOH interferierenden Substanzen auf.

c) Morphin:

Dieses starke Analgeticum wird von mehreren Autoren ohne klinische Beispiele als unverträglich mit MAOH angeführt.

Lediglich Shee 1960 berichtet über einen mit MAOH behandelten Ulcuspatienten, der wegen Hämatemesis ins Krankenhaus eingeliefert wurde und der 5 Stunden und 3 Stunden vorher jeweils 15 mg Morphin bekommen hatte. Bei der Einliferung war er kollabiert, tachykard und unruhig mit Schmerzen in der Brust. Kollaps und Tachykaride könnten auf seinen Blutverlust zurückgeführt werden. Unruhe und der Brustschmerz wären als Morphinkomplikation denkbar, aber diese Symptome kann der Patient ja schon vor der Mophininjektion gehabt haben und sie könnten der Grund für eine solche Medikation gewesen sein.

7. Sonstige Pharmaka:

a) Phenindion:

Montuschi und Robinson 1963 erwähnen unter ihren klinischen Erfahrungen mit Pargylin das Auftreten von Ikterus bei einer Frau, die schon seit langem Phenindion erhielt und zusätzlich 3 Monate lang Pargylin bekam. Die Verfasser sind der Ansicht, daß hier ein additiver Effekt vorlag, weil Leberschäden sowohl von Phenindion allein als auch von Pargylin allein hervorgerufen werden können, so daß die Kombination dieser 2 Medikamente als äußerst unglücklich anzusehen ist.

b) Papaveretum ("Omnopon"):

Eine unter Phenelzin-Therapie stehende Frau erhielt zur Operationsvorbereitung 10 mg Papaveretum und 0,4 mg L-Hyoszin. 50 Minuten danach wurde sie völlig apathisch und kollabierte (70 mm Hg syst.). Sonst hörte man bei ihr ein Rasseln auf der Brust, und der Babinski-Reflex links war negativ.

Nach Gabe von 10 mg Nalorphan i. v. stieg der Blutdruck zunächst, und fiel dann wieder auf 90 mm Hg systolisch ab. Zwei Prednisolon-Injektionen halfen auch nicht gleich, sondern erst 2 1/2 Stunden darauf erwachte die Patientin, wonach sich ihr Zustand allmählich besserte. Diesen Fall teilten Spencer und Smith 1963 mit und sind der Auffassung, daß es sich dabei um eine Potenzierung der Wirkung von Papaveretum handelte.

c) Pyrogene:

Goeing 1959 führt aus, daß exogene Zufuhr biogener Amine wie 5-OH-Tryptophan, Adrenalin und Tyramin nach Hemmung der MAO eine Temperaturerhöhung bei Kaninchen hervorrufen und die durch Reserpin freigesetzten endogenen Amine nach MAO-Hemmung ebenfalls zu Hyperthermie führen.

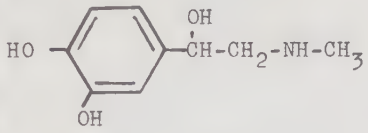
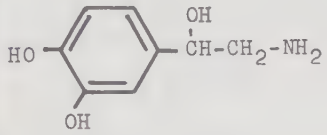
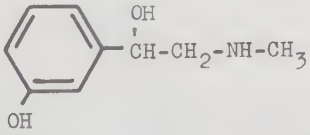
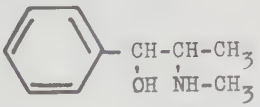
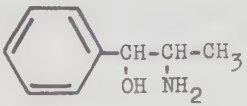
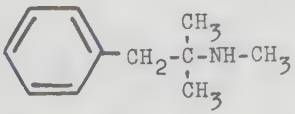
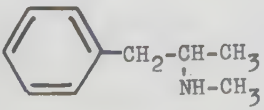
Der Verfasser wies nun nach, daß Kaninchen, die i. v. mit 100 mg/kg Marsilid behandelt wurden und denen 24 Stunden danach bakterielle Pyrogene appliziert wurden, eine deutlich größere Temperaturerhöhung zeigten als Kontrolltiere ohne Marsilidbehandlung.

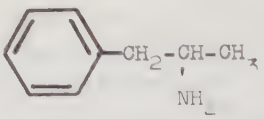
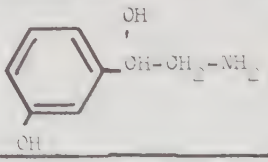
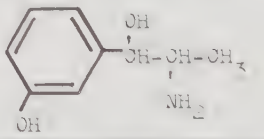
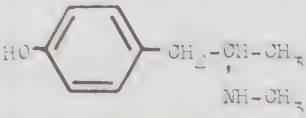
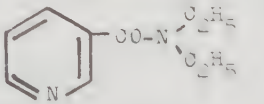
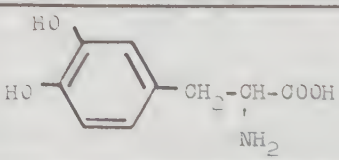
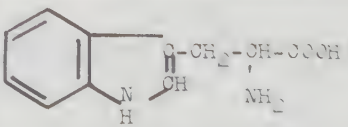
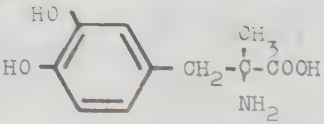
Aus seinen Ausführungen läßt sich folgern, daß man mit

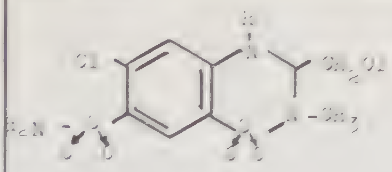
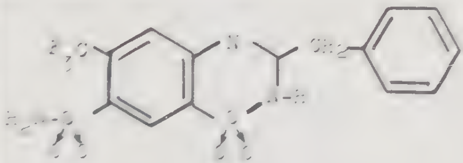
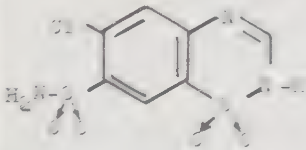
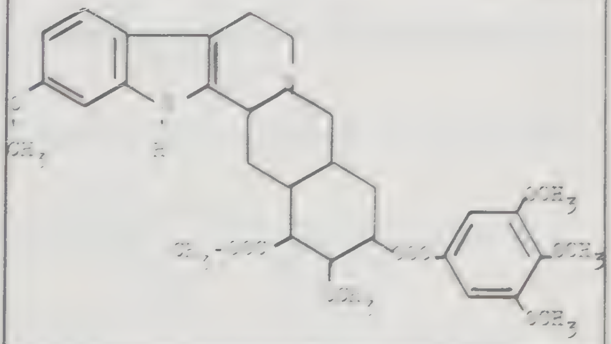
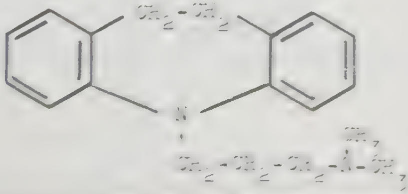
einer Verabfolgung von biogenen Aminen oder von MAOH vorsichtig sein sollte, wenn man die Anwesenheit von Pyrogenen im Körper nicht ausschließen kann. Andererseits erklärt es die Hyperpyrexien, die manchmal zum Tode führten (Tab. VI) und immer dann auftraten, wenn es unter den vielen toxischen Störsyndromen zur Anhäufung endogener Amine im Gehirn kam.

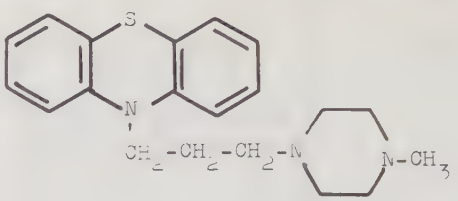
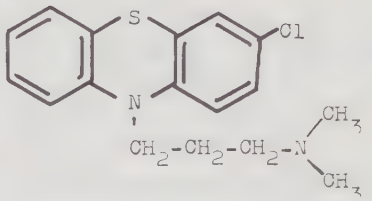
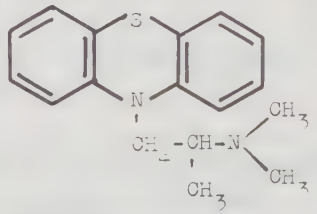
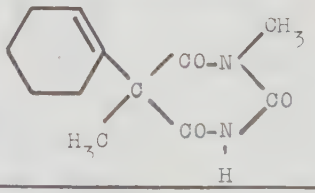
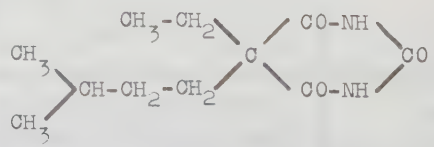
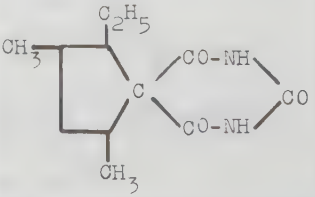
Tab. IV

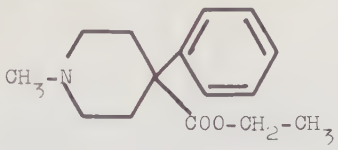
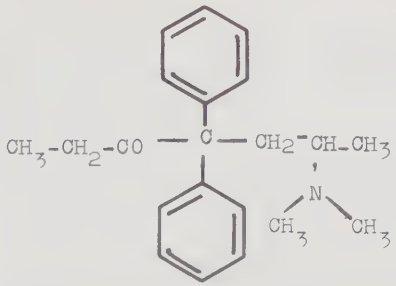
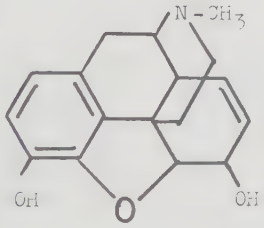
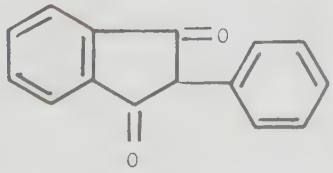
Chemische Formeln der Pharmaka, die mit MAOH interferieren, in der Reihenfolge ihrer Abhandlung im Text.

1 a)	Adrenalin	
1 b)	Levarterenol	
1 c)	Epinephrin	wie Adrenalin
1 d)	Neosynephrin	
1 e)	Ephedrin	
1 f)	Norephedrin	
1 g)	Mephentermin	
1 h)	Pervitin	

1 i)	Benzedrin	
1 k)	Novadral	
1 l)	Metaraminol	
1 m)	Veritol	
1 n)	Coramin	
1 o)	Pressyl	nicht gefunden
2 a)	Dopa	
2 b)	Tryptophan	
2 c)	Alpha-Methyl-dopa	

3 a)	Methyclothiazid	
3 b)	Benzydroflumethiazid	
3 c)	Chlorothiazid	
4 a)	Reserpin	
4 b)	Nitoman	3-Keto-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-hexahydrobenzo[a]chinolizin
4 c)	Imipramin	

4 d)	Taxilan	
4 e)	Largactil	
4 f)	Phenergan	
5 a)	Evipan	
5 b)	Amobarbital	
5 c)	Imesonal	

6 a)	Dolantin	
6 b)	Polamidon	
6 c)	Morphin	
7 a)	Phenindion	
7 b)	Papaveretum	nicht gefunden
7 c)	Pyrogene	bakterielle

E) MAOH BEI GLEICHZEITIGER AUFNAHME VON NAHRUNGS- UND GENUSSMITTELN

Unter den Nebenwirkungen während der Behandlung mit MAOH ohne Kombination mit anderen Arzneimitteln wurden oft akute hypertensive Zustände mit starken pochenden Kopfschmerzen und häufig auch mit Brustschmerz beobachtet. Dabei kam es manchmal zum Tod infolge intracranieller Hämorrhagie.

Blackwell 1963 führt eine Reihe von Autoren an, die jene Symptomatik je nachdem mit 4 % bis zu 18 % bei ihren mit MAOH behandelten Patienten angaben. Er untersuchte selbst 12 solcher Hypertoniekrisen, nahm eine genaue Anamnese auf und verfolgte das Verhalten der Patienten weiter. Er fand,,daß die Zeit zwischen dem Auftreten der Reaktion und dem Beginn der MAOH-Behandlung mit 3 Tagen bis 16 Monaten sehr unterschiedlich war bei regelmäßiger normaler Dosierung. Die Symptome traten meistens abends auf, wenn die letzte Dosis mittags eingenommen wurde. 3 seiner Patienten bekamen später keine solchen Zustände mehr.

Bei der Nachforschung über die Kost stellte es sich heraus, daß 8 Patienten Cheddar-Käse, gekocht oder roh, 1/2 bis 2 Stunden vor dem Anfall gegessen hatten, zum Teil nur eine Menge von 22 g. Zwei stationäre Patienten hatten diese Symptome nach der einzigen Käsezubereitung einer Woche. Ein Patient hatte ein Hefeextraktpräparat "Marmite" 2 Stunden vorher eingenommen und zwei konnten keine Angaben mehr über ihre Kost machen.

Die Resultate dieser Untersuchungen lassen darauf schließen, daß Käse und "Marmite" als exogene auslösende Faktoren

dieser Krisen in Frage kommen.

Die Symptomatik dieser Anfälle beginnt meist, wenn die Patienten ruhen, mit Tachykardie, empfunden durch Pochen der Halsschlagadern und manchmal begleitet von einem Erstickungsgefühl und Schwitzen.

Nach Rötung oder auch Blässe des Gesichtes folgt ganz plötzlich ein starker pochender Occipital- und Temporalkopfschmerz. Oft sind auch Mißlaunigkeit, Erbrechen und Nackensteifigkeit dabei zu beobachten. Das Kopfweh dauert eine bis mehrere Stunden und kann an den nächsten Tagen in kürzerer Dauer wiederkehren und wird dann offensichtlich durch Anstrengung ausgelöst.

Zu Beginn des Syndroms tritt eine ernste akute Hypertoniekrise auf, ähnlich den Palschen Krisen bei Phäochromocytom, bei denen die übrigen Symptome ja auch auftreten können.

Meist erholen sich die Patienten nach dem Anfall bald wieder vollständig, aber akutes Herzversagen infolge Kreislaufüberlastung ist schon vorgekommen (Womack 1963). Bei Patienten mit vorgeschädigten oder zarten Gehirngefäßen kann es zu intracraniellen Blutungen durch die hypertensive Krise kommen.

Die Diagnose dieses akuten klinischen Bildes ist durch Befragung des Patienten zu stellen und muß von Phäochromocytom, Carcinoidsyndrom, Migräne, subarachnoidaler Blutung und Hysterie abgegrenzt werden.

Die Behandlung besteht in sofortiger Injektion von Regitin ^{R}, das die durch hohe Vasopressoraminkonzentrationen verursach-

ten Hypertonien sofort koupiert.

1. Käse:

Als es in der englischen Literatur bekannt wurde, daß Käse ein auslösender Faktor für die Hypertensionen und Kopfschmerzanfälle unter MAOH-Behandlung sein kann, häuften sich geradezu die Berichte über dieses Syndrom, weil viele Ärzte nun ihre Patienten nach Käsegenuß fragten und darauf eine bejahende Antwort erhielten.

So berichtet Barker und Ennoch 1963, daß ihnen schon 1958/1959 zwei solcher Fälle von jenem typischen Kopfschmerz in Verbindung mit einer abendlichen Käsemahlzeit aus ihrer Praxis bekannt waren, was sie als Zufall ansahen. Später achteten sie auf diesen Zusammenhang und beobachteten dieses "Käsesyndrmm" nach Einnahme von Niamid, Phenelzin, Iproiazid und Tranylcypromin. Sie bemerkten unmittelbar vor der Hypertonie eine schnell vorübergehende Phase von Hypotonie, und daß Patienten, die im Bett liegen, den Anfall in milderer Form erleiden als solche, die auf sind, und sich in Situationen befinden, die Aufmerksamkeit und Aktivität erfordern. Insgesamt hatten die Verfasser schon 40 solcher Fälle gesammelt.

Stechenden Kopfschmerz, Schwitzen, Schwäche, Zittern, eine akute Hypertension von 300/160 mm Hg, einen Puls von 100/min., Orthopnoe mit inspiratorischem Rasselgeräusch und expiratorischem Pfeifen bei akutem Lungenödem, Herzerweiterung und Knöchelödem zeigte eine wegen Hypertonie mit Pargylin behandelte Frau, die 30 Minuten vor dem Beginn dieser Symptome 70 g gealterten Cheddar-

käse gegessen hatte. Phentolamin, Merallurid und Sauerstoff wurden mit Erfolg gegeben. Dies teilten Glazener et al. 1964 mit.

Hutchison et al. 1964 beschreiben den Fall eines Mannes, der 10 Min. nach dem Essen eines Schweizer-Käse-Sandwich's schweren Retrosternalschmerz bekam. Im Krankenhaus wurde er schwindlig, benommen, schwitzte und fühlte ein Ziehen in der Brust. Auf der Höhe des Anfalls mag sein Blutdruck 200 mm Hg systolisch betragen haben.

Der Patient gab dann an, daß er während seiner 3 monatigen Pargylin-Therapie ca. 8 - 10 mal denselben Käsetyp ohne toxische Reaktion gegessen habe.

Beim Forschen nach einem anderen Faktor, der als auslösend in Frage kommen könnte, fand man, daß er keine anderen Medikamente und keinen Alkohol zu sich genommen hatte, keine Bananen und keine Schokolade aß. Er war gewöhnt, täglich 6 - 8 Tassen Kaffee zu trinken und 1 bis 1 1/2 Packungen Zigaretten zu rauchen.

Auch Graham 1964 schreibt über eine 74-jährige Frau, die erst längere Zeit Isocarboxazid und 10 Tage Tranylcypromin erhalten hatte. Sie bekam eine halbe Stunde nach dem Essen eines Käse-Sandwich starkes Herzklopfen, schweres Kopfweh und eine Hypertension von 220/90 mm Hg. Zwei Stunden nach Abklingen des Anfalls fühlte sie noch einmal leichten Kopfschmerz. Sie gab ebenfalls an, daß sie diesen Käse (New York Cheddar) immer esse.

Ein Patient, der unter Pargylin-Therapie gelegentlich

Provolone, Roquefort und New York Sharp-Käse unbeschadet gegessen hatte, entwickelte jedoch 20 Minuten nach einem Abendessen mit 4 Stück Cheddarkäse schwere Kopfschmerzen, Augenflimmern, Schwitzen, Erbrechen und generalisierte Muskelzuckungen. Sein Blutdruck lag über 300/180 mm Hg. Kopfschmerzen, Genickschmerzen, Schwindel und Muskelzittern wurden noch 3 Wochen lang gelegentlich bemerkt (Leonhard et al. 1964).

Diese letzten 3 Fälle sind vor allem deshalb hier angeführt, weil sie zeigen, daß durchaus nicht immer nach Käsegenuß eine solche Reaktion ausgelöst wird.

Hutchison 1964 (b) teilt mit, daß ein Patient während der Behandlung mit Tranylcypromin, nachdem er Käse gegessen hatte und die bekannte Reaktion zeigte, sogar im EKG Veränderungen aufwies.

Ein Todesfall wird von Cuthill et al. 1964 berichtet. Hier aß ein 40-jähriger Mann, der auf 2 x 10 mg Tranylcypromin eingestellt war, am Abend 120 g Käse (Cheddar, Caerphilly oder Dänisch blau) worauf er Kopfschmerzen bekam und schwindlig wurde. Daraufhin legte er sich schlafen. Nachts wachte er mit heftigem Kopfschmerz und Schindelgefühl auf und übergab sich im Verlaufe einer Stunde mehrmals. Zum Frühstück genoß er 2 oder 3 große Scheiben unbekannten Käses, worauf er sich wegen Müdigkeit wieder hinlegte. Vier Stunden später fand man ihn völlig verwirrt und blaß mit Schmerz und Wärmegefühl in der Brust und Tremor. Nach der Einlieferung ins Krankenhaus war er verwirrt, desorientiert, ruhelos und schrie. Nach 30 mg Paraldehyd i. m. kehrte sein Bewußtsein wieder. Er zeigte Hyperthermie, Tachykardie,

Hyperpnoe und Hypertonie, dilatierte, fixierte Pupillen und fehlenden Cornealreflex. Nach rapidem Versagen der peripheren Zirkulation verstarb er bald, Die Sektion ergab Schwellung, Gefäßstauung und Petechien im Gehirn, eine große, blasse und fette Leber und Markblässe der Nieren. Mikroskopisch fand man im Gehirn, Lungen, Nieren und Leber Hyperämie mit Mikroblutungen der Lungen und Nieren.

Sogar einen Suicidversuch mit einem großen Stück Käse beging eine Depressive, die mit MAOH behandelt wurde und wahrscheinlich über die möglichen Folgen einer Käseaufnahme unterrichtet war. Glücklicherweise geschah der Patientin nichts (Selecta, 1965, S. 1231).

Harmloser liest sich der Bericht von Shee 1964, in dem ein mit Pargylin behandelter Patient nachts schwere Alpträume nach Abendmahlzeiten mit 30 - 60 g Käse bekam. Als er den Käse aus seiner Nahrung wegließ, hörten die Alpträume auf.

Interessant ist, daß Warner 1964 ein den berichteten Fällen gleichartiges Syndrom bei einem Patienten fand, der Käse gegessen hatte, ohne unter MAOH- oder irgendeiner medikamentösen Therapie zu stehen. Ein 28-jähriger Mann nahm eines Morgens ein Frühstück ein, das nur aus 1/4 Pfund Provolone-Käse bestand. 10 bis 15 Minuten danach bekam er plötzlich besonders schweres Kopfweh, Ohrensausen und Hitzegefühl im Gesicht, das stark gerötet war. Weiter bemerkte er Herzklopfen, Schwitzen, Schwäche, Angst- und Panikgefühl. Etwa 50 Minuten nach dem Beginn dieses Zustandes ließ er sich untersuchen, wobei ein Blutdruck von 150/110 mm Hg und ein Puls von 80/Min. gefunden wurden. Als dieser Patient zu einem

späteren Zeitpunkt Whisky trank und dazu Käseaufstrich zu sich nahm, bemerkte er wieder besonders Kopfweh, Brennen des hellroten Gesichtes, Herzklopfen, Schwitzen, Schwäche und Panikgefühle. Diese Symptome verloren sich nach 15 Minuten.

Die Harnuntersuchungen auf Carcinoidsyndrom und etwa verschwiegener MAOH-Aufnahme waren negativ.

Asatoore et al. 1963 haben sich um die Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser "Käsereaktion" verdient gemacht. Sie vermuteten, daß Käse sympathicomimetische Amine enthalten könne, die durch die gehemmte MAO nicht schnell genug abgebaut werden und dann solche Symptome, wie sie auch bei Hyperadrenalinämie auftreten, hervorrufen. Sie fanden dann, daß einige Autoren schon vor vielen Jahren festgestellt hatten, daß Käse beträchtliche Mengen von Aminen enthält, die aus Kasein über Aminosäuren durch Bakterien produziert werden. Dabei handelt es sich um Tyramin und ß-Phenyläthylamin.

Asator und Mitarbeiter bestätigten diese Tatsache durch chromatographische Analyse von Käsehydrolysaten und fanden dabei Tyramin und ß-Phenyläthylamin in allen Käsesorten, Tryptamin in den meisten Mustern und Cadaverin und Putrescin in einigen. Bei der Untersuchung von Harn nach der Aufnahme größerer Käsemengen fanden sie eine Erhöhung von extrahierbarer Phenolsäure, die einem Anstieg der Parahydroxyphenylessigsäure, die aus Tyramin durch Oxydation entsteht, zuzuschreiben war. Beim Versuch mit Stilton-Käse, der mehr Tryptamin enthält als andere Käsesorten, zeigte sich im Urin entsprechend eine bedeutende Erhöhung der Indol-3-Essigsäure, die sich von Tryptamin ableitet. Bei intravenöser

oder subcutaner Injektion von 20 - 80 mg Tyramin erhielten sie bei Versuchspersonen eine bemerkenswerte Hypertonie mit Brad-ykardie, Erhöhung des Herzauswurfvolumens und Vermehrung der T-Wellen im EKG. Diese Symptomatik begann 10 - 12 Minuten nach der subcutanen Injektion und dauerte 5 - 35 Minuten an. Bei klinischen Versuchen stellten Horwitz et al. 1964 fest, daß bei Tyramininfusion während MAOH-Behandlung nur 1/10 bis 1/100 soviel Tyramin erforderlich ist als bei Tyramininfusion ohne MAOH-Behandlung, um bei denselben Patienten eine Anhebung des Blutdruckes um 25 - 65 mm Hg zu erhalten.

Bei oraler Verabreichung von Tyramin konnten ähnliche Beziehungen ermittelt werden und unter Pargylintherapie verursachten so wenig wie 6 mg Tyramin oder 20 g Käse eine deutliche Blutdruckerhöhung, die durch Phentolamin (Regitin) gestoppt wurde.

Bei den Berichten über die "Käsetoxizität" ist bekannt geworden, daß viele Patienten, die mit MAOH behandelt wurden, keine Reaktion auf Käsegenuß zeigten und andere wiederum lange Zeit Käse aßen, ohne daß es ihnen geschadet hat und nach einer bestimmten Käsemahlzeit plötzlich erkrankten.

Sicher wird eine unterschiedliche individuelle Empfänglichkeit für dieses Verhalten mitverantwortlich sein, aber sehr wesentlich scheint der voneinander abweichende Tyramingehalt der einzelnen Käseproben zu sein.

Die Autoren, die den Tyramingehalt von verschiedenen Käsesorten untersuchten, erhielten bei derselben Käse-

art oft unterschiedliche Werte, abgesehen von der Verschiedenheit der einzelnen Käsespezies untereinander (Tabelle V und VI).

Blackwell und Mabbitt 1965 (3) begründeten diese Tatsache mit den unterschiedlichsten Reifebedingungen des Käses. Das Milchprotein wird durch Lab und Bakterien über Peptide bis zu freien Aminosäuren hydrolysiert. Einige Bakterien enthalten nun Dekarboxylaseaktivität und setzen die Aminosäuren in Amine um, z. B. Tyrosin in Tyramin. Jenachdem wieviel Tyrosin und Dekarboxylase vorhanden ist, wird verschieden viel Tyramin entstehen. Je länger der Käse reift, desto länger können diese chemischen Umsetzungen stattfinden. Der durch verschiedene Faktoren bestimmte pH-Wert steuert ebenfalls diese Reaktionen.

Wird die Milch erhitzt, können nur die hitzeresistenten Streptokokken der Gruppe D ihre Dekarboxylaseaktivität entfalten. Ist dies nicht der Fall, oder bei mangelhafter Hygiene, kommen ihnen Colibakterien bei der Dekarboxylierung zu Hilfe.

Oft werden der Milch Starter-Organismen, meist Streptokokken der Gruppe N, zugesetzt, die mit den Coli und den Streptokokken der Gruppe D im Wachstum konkurrieren und somit die Dekarboxylaseaktivität beeinflussen.

Diese und andere Faktoren sind also bestimmend für den unterschiedlichen "individuellen" Tyramingehalt des Käses.

An anästhesierten Katzen wies Natoff 1964 die sympathiko-

mimetische Wirkung von intraduodenal verabreichtem Tyramin und Käse nach Vorbehandlung mit verschiedenen MAOH nach.

Auch Blackwell und Marley 1964 (4) bestätigten die am Menschen beobachtete Reaktion durch Versuche mit Katzen und Ratten.

Zwei kurze und orientierende und zusammenfassende Artikel über das MAOH-Käse-Problem (Demole 1964; Lancet-Leitartikel vom 7. März 1964) seien an dieser Stelle noch erwähnt.

Tabelle V

Tyramingehalt von wahllos eingekauften Käsesorten
von Blackwell und Mabbit (1965)

Nr. d. Käses	Käseart	Tyraminhydrochlorid (µg per g) chromatographisch	Methode von Kosikowsky und Dahlberg (1950)
1	English Cheddar	182	..
2	English Cheddar	72	..
3	Englis-h Cheddar	332	..
4	Westcountry (farmhouse)	284	..
5	English Cheddar	281	..
+ 6	English Cheddar	480	..
+ 7	English Cheddar	0	..
+ 8	English Cheddar	953	1620
9	Canadian Cheddar	231	..
10	Canadian Cheddar	535	..
11	New Zealand Cheddar	580	..
12	New Zealand Cheddar	417	..
13	Australian Cheddar	226	..
14	Kraft (cracker barrel)	214	..
15	Wensleydale)	nicht meßbar	0
16	Wensleydale)		132
17	Cheshire)		90
18	Cheshire)		216
19	Cheshire)		84
20	Caerphilly)		138
21	Caerphilly)		0
22	Caerphilly)		0

Tabelle VI

Tyramingehalt verschiedener Nahrungsmittel

nach Horwitz et al. (1964)

	Produkt	Tyramin µg/g o./ml
Käse:	Camembert	86
	Stilton	466
	Brie	180
	Emmenthaler	225
	N. Y. State Cheddar	1416
	Gruyere	516
	Processed american	50
	Cream	N.D. +
	Cottage	N.D.
Hefe:		N.D.
Yogurt:		N.D.
Bier:	Brand A.	1.8
	Brand B.	2.3
	Brand C.	4.4.
Wein:	Sherry	3.6
	Sauterna	0.4
	Riesling	0.6
	Chianti	25.4
	Port	N.D.

+ N.D. = nicht ermittelt, ca. 0.2 µg/g oder /ml

2. Hefeextrakt:

Bei der Suche nach exogenen Faktoren, die für die Hypertoniekrisen bei MAOH-Behandlung verantwortlich sein könnten, stieß man in der diätetischen Anamnese verschiedentlich auf die Aufnahme von Hefeextrakt kurze Zeit vor dem Beginn der akuten Erscheinungen.

1963 erwähnt Blackwell (1) einen Fall, wo 2 Stunden vor dem Anfall "Marmite" gegessen wurde. Dieses Präparat ist ein Produkt, das sich hauptsächlich aus Peptiden und Aminosäuren aus der Hefegärung zusammensetzt. Dieser Hefeextrakt wird in England als Brotaufstrich und als Basis für Hospitalsuppen verwendet, oder auch als B-Vitamin-Diät verordnet.

Ein Jahr später berichten Blackwell et al. 1964 (5) wieder über einen Fall, in dem eine Patientin, die häufig Käse aß, das typische schwere Kopfweh bekam während der Zeit, in der sie mit Tranylcypromin behandelt wurde. Als sie auf ärztliches Anraten Käse aus der Nahrung wegließ, wurde sie beschwerdefrei. Nachdem sie nun einige Monate später ihre Diät mit Marmite vervollständigen sollte, traten an drei aufeinanderfolgenden Tagen wieder die bekannten Kopfschmerzen auf und zwar jedes Mal etwa 10 Minuten, nachdem sie Marmite gegessen hatte. Als sie daraufhin auch kein Marmite mehr aß, bekam sie nie mehr diese Kopfschmerzen.

Wiederum ist es Blackwell et al. 1965 (6) gelungen, wie beim Käse, so auch hier beim Marmite die Wirkungsursache dieses Nebeneffektes herauszufinden. Ihre chromatographische Analyse ergab bei Marmite einen Tyraminhydro-

chloridgehalt von 1,5 mg/g. Bei einem Patienten, der mit MAOH behandelt wurde, fanden die Autoren, daß 4 g Marmite, ungefähr ein Teelöffel voll, seinen systolischen Blutdruck um 90 mm Hg anhob. Diese geringe Menge Hefeextrakt enthielt etwa 6 mg Tyramin, die Dosis, bei der auch, wie schon berichtet, Horwitz et al. 1964 eine akute hypertensive Krise auslösen konnten.

Das Tyramin im Hefeextrakt entsteht durch autolytisches Brauen der Hefezellen in Salzlösung und anschließender Fermentation.

Zur weiteren Klärung wurden Tierversuche durchgeführt. Hefeextrakt, intravenös gespritzt, ergab bei der Ratte eine Hypertension, der eine Hypotension verausging und nachfolgte. Intraduodenaler Hefeextrakt hatte keine Wirkung auf den Blutdruck, erst nach Vorbehandlung mit einem MAOH stieg er steil an. An narkotisierten Katzen zeigte Marmite viele histaminähnliche Wirkungen, die durch Hemmung der MAO noch verstärkt wurden. Die Chromatographie ergab dann auch, daß Marmite außer Tyramin noch bis zu 2 mg/g Histaminphosphat und einen nicht quantitativ angegebenen Betrag eines Histaminpolypeptidkomplexes enthielt. Das Histamin wirkt normalerweise dem Pressoreffekt des Tyramins entgegen, aber nach langdauernder MAOH-Hemmung kommt auch sein katecholaminfreisetzender Effekt zur Geltung, was dann die Tyraminwirkung verstärkt.

Kopfschmerzen können auch durch Histamin mitverursacht werden. Histamin ist ebenfalls ein Substrat der MAO und sein oxydativer Abbau wird durch MAOH inhibiert.

3. Bovril:

Harper 1964 macht darauf aufmerksam, daß auch Bovril, ein in England verbreitetes Fleischextraktgetränk, genauso wie Käse und Hefeextrakt bei MAOH-Behandlung Kopfschmerzanfälle hervorrufen kann.

Seine Patientin, die 3 x 15 mg Phenelzin täglich einnahm und der Käse verboten wurde, berichtete, daß bei den drei Gelegenheiten, bei denen sie Bovril trank, im Verlaufe einer Stunde schwere pochende Frontalkopfschmerzen auftraten, welche jeweils ca. 30 Minuten anhielten. Begleitet wurde das Kopfweh von einer Empfindung von Lichtblitzen.

Auch Garmany 1964 nennt "einige Fleischkonzentrate" als gefährliche Substanzen bei der Behandlung mit MAOH.

Blackwell et al. 1962 (7) berichten von acht ihrer ambulanten MAOH-Patienten, die Bovril zu sich genommen hatten und unter Kopfschmerzen litten.

Welche Substanzen hier ursächlich für die Kopfschmerz-Reaktion in Frage kommen, ist noch nicht untersucht.

4. Breite Bohnen (vitia faba):

Über einen 65-jährigen Mann, der wegen Hypertonie mit Pargylin behandelt wurde und zweimal schweres Kopfweh mit Herzklopfen bekam, nachdem er ganze gekochte breite Bohnen gegessen hatte, berichten Hodge et al. 1964. Unter ärztlicher Kontrolle führten sie mit ihm Esteste durch. 20 Minuten nachdem er 260 g ganze Bohnen gegessen

hatte, stieg sein systolischer Blutdruck von 165 auf 252 mm Hg, begleitet von den gleichen Symptomen wie bei den beiden Malen zuvor. Bohnenhülsen allein hatten bei ihm denselben Effekt; nur die Samen hoben den Blutdruck nur gering oder gar nicht. Die Versuche wurden an zwei anderen Patienten fortgesetzt, die auch mit Pargylin behandelt wurden. Sie erlitten eine Blutdruckerhöhung um Beträge bis zu 120 mm Hg, jedoch ohne weitere bemerkenswerte Symptome. Mit Regitin konnte ihr Blutdruck wieder gesenkt werden. Als der Blutdruck hoch war, beobachtete man bei ihnen Bradykardie und im EKG ventrikuläre Extrasystolen und T-Wellen-Änderung.

Eine normotensive Versuchsperson, die 375 g Bohnenhülsen gegessen hatte, zeigte keinerlei Reaktion darauf. Zwei weitere normotensive Versuchspersonen zeigten, nachdem sie auf 50 mg Pargylin eingestellt waren, die charakteristischen Reaktionen nach dem Essen von 200 g bis 300 g Bohnenhülsen.

An mit Pargylin behandelten Ratten demonstrierten die Autoren, daß eine intravenöse Injektion der äthanollöslichen Fraktion von Bohnenhülsen Pressoraktivität hervorruft. Diese Blutdruckwirkung blieb jedoch aus, als die Dopadekarboxylase durch L-alpha-methyldopa gehemmt wurde. Dies war ein indirekter Beweis dafür, daß Dopa, das in den Bohnen enthalten sein muß, für die Blutdruckkrise verantwortlich zu machen ist. Papierchromatographisch konnten keine Pressoramine gefunden werden. Dopa fand man als einzige Aminosäure mit Pressoraktivität. Über Blutdruckkrisen unter der Behandlung mit MAOH, hervorgerufen durch Dopa, ist schon auf S. 45 berichtet worden.

Blackwell et al. 1965 (7) konnten unter ihren MAOH-Patienten mit Kopfschmerz 18 ausmachen, die breite Bohnen gegessen hatten.

Abschließend hierzu sei noch die Veröffentlichung von Blomley 1964 erwähnt, in der ein Zwischenfall mit drastischer Symptomatik geschildert wird. Ein Patient, der Phenelzin einnahm, aß während eines Mittagsmahles unter anderem 2 Eßlöffel gekochte, geschnittene breite Bohnen und fühlte etwa 15 Minuten danach einen scharfen Schmerz im Rücken und in den Schultern, welcher in den Kopf ausstrahlte, mit jedem Herzschlag stärker wurde und von einem klingenden Geräusch begleitet erschien. Der Patient hatte das Gefühl als ob "jemand versuchen würde, den oberen Teil des Kopfes wegzunehmen". Der Schmerz war so stark, daß er sich auf den Boden legte und schrie. Nach einer halben Stunde verschwand dieser paroxysmale Schmerz wieder.

5. Bananen:

Auch Bananen wurden für Hypertoniekrisen bei MAOH-Behandlung verantwortlich gemachz (Hutchison et al. 1964). Jeweils im Fruchtfleisch und in der Schale fanden Waalkes et al. 1958:

Serotonin	28 µg/g	bzw. 65 µg/g
Noradrenalin	1,9 µg/g	bzw. 122 µg/g
Dopamin	7,9 µg/g	bzw. 700 µg/g

Demnach sollten MAOH-Patienten Bananen ebenfalls meiden.

6. Alkohol:

Ob Alkohol allein in der Lage ist, ernste Nebenreaktionen bei MAOH-Behandlung hervorzurufen, ist nicht sicher. Man sollte doch meinen, daß in diesem Falle, da der Alkohol als Genußmittel so weit verbreitet ist und viel eher als Käse oder einer der anderen nun bekanntgewordenen exogenen Faktoren zur Aufnahme größerer Mengen verleitet, sich solche Berichte häufen würden. Tatsächlich sind die Hinweise, die sich in der Literatur finden, recht spärlich und meist kritiklos übernommen.

Blackwell 1964 (2) hegt auch Zweifel an den 4 von Davies berichteten "Alkoholfällen" aus der Zeit, wo man von den bis jetzt eruierten exogenen Faktoren noch nichts wußte.

Cooper et al. 1964 (b) führen in ihrer Tabelle einen Fall von Occipital-Kopfschmerz mit subarachnoidaler Haemorrhagie 56 Stunden nach der Einnahme von Alkohol an. Diese Zeitspanne ist wohl sicher zu lang.

Über die typischen Kopfschmerzen in Verbindung mit der Einnahme von kleineren Mengen Alkohol berichtet Barker und Ennoch 1963 unter Niamidgabe bei 4 Patienten.

Den Fall, den Kröber 1960 mitteilt, bei dem ein 59-jähriger Depressiver unter Marsilidbehandlung nach Alkoholgenuß bei einem Ausgang kollabierte und, nachdem er mit Kreislaufmitteln behandelt worden war, einen großen epileptischen Anfall bekam, kann man auch so interpretieren, daß der Kollaps, wie nicht selten bei Marsilid berichtet, hypostatisch bedingt war und der

Krampfanfall auf die Interferenz mit den "Kreislaufmitteln" zurückzuführen war.

Daß die normale Alkoholwirkung durch MAOH verstärkt werden kann, läßt sich denken durch die Eigenschaft der MAOH, einige Mikrosomenenzyme in der Leber ebenfalls zu hemmen. Eine unserer eigenen Versuchspersonen, die Niamid erhalten hatte, gab an, daß sie nach zufällig getrunkenen 2 Glas Bier eine Alkoholwirkung empfunden hätte, wie normalerweise nach der doppelten Menge. Diese Aussage mag subjektiv gefärbt sein, weil der Betroffene vorher angewiesen worden war, wegen möglicher Potenzierung keinen Alkohol zu trinken.

7. Erbsen:

Der Osteolathyrismus, eine Erkrankung, die nach einseitiger Ernährung mit einer gewissen Erbsensorte (Lathyrus odoratus) auftritt, ist bedingt durch das in den Erbsen enthaltene ß-Aminopropionitril. Man fand nun, daß die Aminogruppe für die toxische Wirkung dieser Substanz verantwortlich sein muß, denn wenn das ß-Aminopropionitril nach Hemmung der MAO nicht oxydativ desaminiert werden kann, nimmt seine Toxizität zu.

Diese Potenzierung des lathyrogenen Effektes von ß-Aminopropionitrilfumarat durch Iproniazid wiesen Roy et al. 1959 im Tierversuch mit jungen Truthähnen nach.

Juva et al. 1959 kamen zu demselben Ergebnis, indem sie bei Ratten beobachteten, daß der Zusatz von Iproniazid zum Futter, das aus Erbsen (Lathyrus odoratus)

bestand, das erzeugte Krankheitsbild deutlich verstärkt.

F) DISKUSSION

Die toxische Wirkung der Monaminoxydasehemmer kommt im wesentlichen auf zweierlei Weise zustande:

1. Durch die Hemmung der Monoaminoxydaseaktivität im Körper wird der Abbaumechanismus der Amine dosisabhängig in unterschiedlichem Ausmaße blockiert. Dadurch kommt es zu einem verschieden erhöhten Körpermonoaminspiegel. Werden nun exogen noch durch die Nahrung oder in therapeutischer Absicht sympathikomimetische Monoamine zugeführt, so kommt es zu einem toxischen Monoaminspiegel in den verschiedenen Organen und somit zu einer überschießenden adrenergischen Reaktion, die sich in einer akuten schweren Hypertoniekrise mit einem anschließenden völligen, oft therapieresistenten Zusammenbruch der gesamten Kreislaufregulationsfähigkeit äußert. Dieses Kreislaufversagen hat schon in einer Reihe von Fällen zum Tode geführt, wie man aus der aufgestellten Tabelle VII über berichtete Todesfälle unter MAOH-Therapie ersehen kann. Bei den tödlichen Interferenzen, die durch Pressoramine und Käse hervorgerufen wurden, berichteten die Autoren, daß der Tod in einem Kreislauftherapieresistenten Kollaps eingetreten sei. Zusätzlich sind dabei noch Zeichen einer toxischen Wirkung von sympathicomimetischen Aminen auf das Gehirn beobachtet worden.

2. Durch die Hemmung verschiedener Enzyme der Lebermikrosomen,

die für die Entgiftungsreaktionen des Körpers von Wichtigkeit sind, werden verschiedene Pharmaka ungenügend eliminiert, wodurch es schon bei therapeutischen Dosen zu den Zeichen einer sonst erst bei Überdosierung oder bei schwerem Leberschaden auftretenden toxischen Reaktion jener Stoffe kommt. Am Beispiel des Dolantins ist dieser Mechanismus deutlich geworden.

Viele als reine Nebenreaktionen von Monoaminoxydasehemmung bezeichneten Symptome würden sich bei genauer Prüfung sicher als durch andere Faktoren ausgelöst erweisen. Das Wissen um die zahlreichen Interferenzen ist noch sehr jung und sicher werden in der Zukunft diesbezüglich noch weitere Erkenntnisse gewonnen werden, so daß man sich noch kein abschließendes Urteil über diese Problematik erlauben kann.

Tabelle VII Todesfälle unter MAOH-Behandlung

Nr.	MAOH	hervorgerufen durch	Todesursache	berichtet von
1	Tranyl-cypromin		Subarachnoidal-blutung	Mc'Clure,J.L. 1962
2	Phenipra-zin		Ikterus	Beer, D.T.,Schaffner, F. 1959
3	Phenipra-zin		Ikterus	Fentem, P.H. 1961
4	Phenipra-zin		Ikterus	Dominguez,J.P.et al. 1962
5	Marsilid		plötzlicher Tod	Lien, J.B. 1960
6	Marsilid		Coma	Lien, J.B. 1960
7	Tranyl-cypromin	Methedrin (Methylamphet-amin)	cerebrale Hämorrhagie	Mason, A. 1962
8	Tranyl-cypromin	Amphetamin	Kollaps	Zeck, P. 1961
9	Tranylcy-promin	Ephedrin	Kollaps	Low-Beer, G.H., Tid-marsh, D. 1962
10	Tranyl-cypromin	Amphetamin	Kollaps	Womack, A.M. 1963
11	Tranylcy-promin	Amphetamin	Kollaps, Ver-dacht auf Hirn-blutung	Spengler, J. 1962
12	Marsilid	Imipramin	Hyperpyrexie	Kröber, E. 1960
13	Marplan	Imipramin	Kollaps	Harrer, G. 1961
14	Phenelzin	Imipramin Überdosis	Coma mit Hyperpyrexie	Davies, G. 1960
15	Tranylcy-promin Überdosis	Imipramin Überdosis	Coma mit Hyperpyrexie	Babiak, W. 1961
16	Niamid Überdosis	Largaktil Phenergan	Kollaps	Pakesch, E. 1963
17	Phenelzin	Pethidin	Hyperpyrexie	Palmer, H. 1960
18	Phenelzin	Whisky Chloralhydrat?	Coma Hyperpyrexie	Howarth, E. 1961
19	Tranyl-cypromin	Käse	Kollaps	Cuthill, J.M. et al. 1964

Die Toxizität der MAOH ist nicht unbedeutend und man kann diese Arzneimittel mit Recht gefährlich nennen, wenn sie auch in der Hand eines kundigen mit der gesamten Problematik vertrauten Arztes viel von der Gefährlichkeit verlieren und mit Erfolg angewendet werden können. Gegen ihre Verwendung in einer Klinik, deren ärztliches und auch pflegerisches Personal entsprechend unterrichtet ist und in der der Diätfaktor streng berücksichtigt wird, läßt sich aufgrund ihrer doch oft ausgezeichneten Wirkungen wohl nichts einwenden. Bedenklicher ist allerdings die ambulante Verordnung von MAOH, weil hier der Patient der strengen Kontrolle und Beobachtung entzogen ist. Wer lange Zeit in der Praxis steht, weiß,wie wenig man sich oft bei Patienten darauf verlassen kann, daß sie die ärztlichen Anweisungen einhalten, zumal wenn sie sich gegen eingefahrene Gewohnheiten richten, wie es hier das Essen betrifft. In der ambulanten Behandlung kommt es dazu oft vor, daß ein Patient gleichzetig von mehreren Ärzten behandelt wird, ohne daß sie wissen, was die Kollegen verordnet haben, und dadurch schwere Arzneimittelinterferenzen herbeigeführt werden können. Selbst wenn der Patient gewissenhaft die Ärzte auf seine MAOH-Behandlung hinweist, kann er zu einem Kollegen gekommen sein, der die therapeutischen Konsequenzen nicht kennt. Außerdem kann der Patient in einem bewußtlosen Zustand ärztliche Hilfe benötigen und somit als Informationsquelle ausfallen.

Unter den Umständen der ambulanten Behandlung geht man also ein nicht geringes Risiko ein, das gut gegen den zu erwartenden therapeutischen Erfolg abgewogen werden sollte. Bedenkenlos sollte man MAOH auf keinen Fall verschreiben, sondern erst prüfen, ob man nicht doch mit anderen Medikamenten bei der Behandlung auskommen kann.

Einige Autoren (z. B. Bouvier et al. 1963 und Blackwell 1964 (2)) haben vorgeschlagen, daß man den Patienten eine Karte aushändigen sollte, auf der die MAOH-Behandlung eingetragen ist, und die mit Hinweisen über Kontraindikationen und Diät ausgestattet ist. Diese Karte sollen die Patienten jedem Arzt, den sie konsultieren, vorweisen und immer bei sich tragen, so daß man sie z. B. bei einem Unfall bei ihnen vorfinde. Es wäre wenigstens ein Versuch, das Risiko zu verringern. Was man aber unbedingt tun sollte, ist, in allen möglichen ärztlichen Zeitschriften, also auf breiter Basis, die Ärzte über die Gefahren der MAOH-Behandlung wiederholt hinzuweisen. Im deutschen medizinischen Schrifttum ist dieser Weg noch nicht andeutungsweise beschritten worden, was bei der Literatursuche zu dieser Arbeit eindeutig festgestellt werden konnte.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen Überblick über die Chemie, Pharmakologie und klinische Anwendung der MAOH wurden ihre bisher in der Literatur berichteten Nebenwirkungen unter therapeutischer Dosierung beschrieben. Anhand einiger veröffentlichter Fälle wurde die Symptomatik bei akuter hoher Überdosierung aufgezeigt. Dann wurde auf die Unverträglichkeit der MAOH mit anderen, gleichzeitig verabfolgten Medikamenten eingegangen, und zwar geordnet nach den Gruppen: sympathikomimetische Amine, Monoaminvorstufen, Diuretika, andere Psychopharmaka, Narkotika, Analgetika und verschiedene Pharmaka. Hierbei wurden, für jedes angeführte Medikament einzeln, aus der Literatur bekannt gewordene toxische Interferenzreaktionen beschrieben und ihre Mechanismen, soweit sie bekannt sind, besprochen. Im Anschluß daran wurden die Unverträglichkeitsreaktionen der MAOH bei gleichzeitigem Genuß bestimmter Nahrungsmittel abgehandelt. In der Diskussion wurde der Toxizitätsmechanismus der MAOH skizziert und die dadurch bedingte Problematik ihrer therapeutischen Anwendung erörtert.

LITERATURVERZEICHNIS

Asatoor, A. M., Levi, A. J. and Milne, M. D.:
Tranylcypromine and cheese.
Lancet, 733 (1963/II)

Babiak, W.:
Case fatality due to overdosage of a combination of tranylcypromine (Parnate) and imipramin (Tofranil).
Canad. Med. Ass. Journal 85, 377 (1961)

Barker, J. C. and Ennoch, M. D.:
Combining the antidepressant drugs.
Lancet, 943 (1963/II)

Beer, D. T. and Scharfner, F.:
Fatal jaudice after administration of beta-phenylisopropylhydrazine. Report of a case.
Amer. Med. Assoz. 124, 888 (1959)

Benbow, S. H. and Super, W. C.:
Case report of an overdosage of nardil.
Amer. Journ. Psychiat. 117, 836 (1961)

Blackwell, B. (1):
Monoamine-oxidase-inhibitors.
Lancet, 849 (1963/II)

Blackwell, B. (2):
Toxic effects of monomaine-oxidase inhibitors.
Lancet, 150 (1964/II)

Blackwell, B. and Mabbitt, L. A. (3):
Tyramine in cheese related to hypertensive crises after monoamine-oxidase inhibition.
Lancet, 938 (1965)

Blackwell, B. and Marly, E. (4):
Interaction between cheese and monoamine-oxidase inhibitors in rats and cats.
Lancet, 530 (1964/I)

Blackwell, B., Marly, E. and Mabbitt, L. A. (5):
Effects of yeast extract after monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 940 (1965/I)

Blackwell, B., Marly, E. and Reyle, A. (6):
Hypertensive crisis associated with monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 722 (1964/I)

Blackwell, B., Marly, E. and Taylor, D. (7):
Effects of yeast extract after monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 1166 (1965/I)

Blomley, D. J.:
Monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 1181 (1964/II)

Bouvier, J. B., Thénot, A. et Molimard, R.:
Some dangerous medicamentous interferences.
Rev. Prat. 13, 4017 (1963)

Bradley, J. J. and Francis, J. G.:
Side-effects of monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. med. Journ. 539 (1963/I)

Churchill-Davidson, H. C.:
Anaesthesia and monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. Med. Journ., 520 (1965/I a)

Clement, A. J. and Benanzon, D.:
Reactions to other drugs in patients taking monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 198 (1962/II)

Cocks, D. P. and Passmore-Rowe, A.:
Dangers of monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. Med. Journ., 1545 (1962/II b)

Cooper, A. and Keddie, K. M. (a):
Hypotensive collaps and hypoglycaemia after mebanazine - a monoamine-oxidase inhibitor.
Lancet, 1133 (1964/I)

Cooper, A. J., Magnus, R. V. and Rose, M. J. (b):
Hypertensive syndrome with tranylcypromine medication.
Lancet, 527 (1964/I)

Cornu, F. und Hodel, J.:
Zur hochdosierten parenteralen Niamidbehandlung depressiver Syndrome.
Nervenarzt 36, 515 (1965)

Crisp, A. H., Hays, P. and Cartes, A.:
Three amine-oxidase inhibitor drugs in the treatment of depression. Relative value and toxic effects.
Lancet, 17 (1961/I)

Cuthill, J. M., Griffiths, A. B. and Powell, D. E. B.:
Death associated with tranylcypromin and cheese.
Lancet, 1076 (1964/I)

Dally, P. J.:
Fatal reaction associated with tranylcypromine and methylamphetamine.
Lancet, 1235 (1962/I)

Davies, G. J.:
Side-effects of phenelzine.
Brit. Med. Journ., 1019 (1960/II b)

Davies, T. S.:
Monoamine-oxidase inhibitors and Rauwolfia compounds.
Brit. Med. Journ. 739 (1960/II a)

Degkwitz, R. und Nesswetha, L.:
Zwischenfall bei kombinierter Verwendung von einem Phenothiazinderivat und einem Monoaminoxydasehemmer.
Nervenarzt 33, 138 (1962)

Demole, M.:
Le syndrome des mangeurs de fromage.
Gastroenterologia Basel 102, 182 (1964)

Denton, P. H.:
Dangers of monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. Med. Journ., 1752 (1962/II b)

Dominguez, E. P., Orellana-Alcaide, J. R. and Etchard, M.:
Fatal jaundice related to catron administration.
Gastroenterology 42, 69 (1962)

Domino, E. F., Sullivan, T. S. and Luby, E. D.:
Barbiturate intoxication in a patient treated with a monoamine-oxidase inhibitor.
Amer. Journ. Psychiat. 118, 941 (1962)

Dundee, J. W. and Trinckler, L. F.:
Pethidine and liver damage.
Brit. Med. Journ., 703 (1952/II a)

Eichhorn, O.:
Beitrag zur Frage der Inkompatibilität bei Kombination verschiedener psychoaktiver Wirkstoffe. (Stellungnahme zur vorausgegangenen Arbeit von Q. Harrer.)
Wiener Med. Wochenschriften 111, 553 (1961)

Fentem, P. H.:
Fatal jaundice after administration of Phenipramine.
Brit. med. Journ. 1616 (1961)

Fiegel, G.:
Monoaminoxydaseinhibitoren in der Kardiologie.
Therap. Gegenw. 100, 302 (1961)

Fiolka, A.:
Bekämpfung von Schmerzzuständen.
Ärztl. Praxis, 41, 2099 (1961)

Flegel, H.:
Psychiatrische Krankenhauserfahrungen mit Niamid.
Therap. Gegenw. 101, 16 (1962)

Fouts, J. R. and Brodie, B. B.:
Inhibition of drug metabolic pathways by the potentiating agent, 2,4-dichloro-6-phenyl-phenoxyethyl diethylamine.
J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 68 (1955)

Garmany, G.:
Monoamino-oxidase inhibitors.
Lancet, 932 (1964/I)

Gates, J. C.:
Reactions to tranylcypromine
Brit. Med. Journ., 683 (1963/II a)

Glazener, F. S., Morgan, W. A., Simpson, J. M. and Johnson, P. K.:
Pargyline, cheese and acute hypertension.
Amer. Med. Assoc. 188, 754 (1964)

Goeing, H.:
Beeinflussung der Fieber erzeugenden Wikrung bakterieller Pyrogene durch Iproniazid, Reserpin und Dibenamin.
Arzneimittel-Forschung 9, 793 (1959)

Gomez Hernandez, O.:
La nialamida en el tratamiento de la ototoxicosis par la estrptomicina y la dihidroestreptomicina.
Colegios Médicos de Espana 26, 45 (1963)

Gordonoff, T. und Küpfer, M.:
Über die analgetischen Wirkungen von Monoaminoxydase-hemmern.
Medicina Experimentatis 7, 201 (1962)

Graham, W. E.:
Hypertension caused by Tranylcypromine and cheese.
Amer. Med. Assoc. 187, 782 (1964)

Griffith, G. C.:
Monoamine-oxidase inhibitors their current place in the therapy of cardiovascular diseases.
Circulation 22, 1156 (1960)

Harper, M.:
Toxic effects of monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 312 (1964/II)

Harrer, G.:
Zur Inkompatibilität zwischen Monoaminoxydasehemmern und Imipramin.
Wiener Med. Wochenschr. 111, 551 (1961)

Hay, G.:
Severe reaction to monoamine-oxidase inhibitors in a dexaamphetamine addict.
Lancet, 665 (1962/II)

Heinecker, R. and Nmay, I.:
Über den Einfluß von MAOH auf die Kreislaufwirksamkeit von oral eingenommenen m-Hydroxyphenyl (1)-aethanol (1) -amin-(2)-hydrochlorid (Novadral).
Archiv für Kreislaufforschung 42, 63 (1963)

Helwig, B.:
Moderne Arzneimittel.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1961

Hippius, H. und Korenke, H. D.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen moderner Psychopharmaka. II. Mitteilung, Monomainoxydase-Inhibitoren.
Der Internist 1, 461 (1960)

Hirsch, M. S., Walter, R. M. and Hasterlik, R. J.:
Subarachnoid hemorrhage following ephedrine and MAO inhibitor.
J. Amer. Med. Assoz. 194, 1259 (1965)

Hodge, J. H., Nye, E. R. and Emerson, G. W.:
Monoamine-oxidase inhibitors, broad beans, and hypertension.
Lancet, 1108 (1964/I)

Holtz, P., Balzer, H., Westermann, E. und Wetzler, E.:
Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid, und biogene Amine.
Arch. exper. Path. u. Pharm. 231, 333 (1957)

Horler, A. R. and Wynne, N. A.:
Hypertensive crisis due to pargyline and meteraminol.
Brit. Med. Journ. 460, (1965/II a)

Howarth, E.:
Possible synergistic effects of the new thymoleptics in connection with poisoning.
Journ. Mental Science 107, 100 (1961)

Horwitz, D., Lovenberg, W., Engelmann, K. and Sjoerdsma, A.:
Monoamine-oxidase inhibitors, tyramine und cheese.
J. Amer. Med. Assoz. 188, 1108 (1964)

Hutchison, J. C. (a):
Possible reaction to cheese and concomitant pargyline hydrochloride.
Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental 6, 67 (1964)

Hutchison, J. C. (b):
Toxic effects of monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 151 (1964/II)

Illig, H.:
Können Monoaminoxydasehemmer bei Asthma bronchiale verwendet werden?
Med. Kl. 57/I, 400 (1962)

Juva, K., Mikkonen, L., Touminen, T. and Kulonen, E.:
Iproniazid and experimental lathyrismus.
Experientia Basel 15, 350 (1959)

Kielholz, P., Labhardt, F., Battergay, R., Rümmele, W. und Feer, H.:
Therpaie der Depressionen und der depressiven Krankheitszustände.
Deutsche Med. Wochenschr. 88/II, 1617 (1963)

Klein, K.:
Kreislaufuntersuchungen über die Wirkung von Niamid.
Med. Klinik 56/I, 760 (1961)

Klein, K.:
Dynamographische Untersuchungen über die Beeinflussung zerebraler Kreislaufgrößen durch den Monoaminooxydasehemmer Niamid.
Med. Klinik 57/I, 1089 (1962)

Klein, K. und Henk, W.:
Untersuchungen über die Beeinflussung des Adrenalineffektes auf Hämodynamik und Blutgerinnung durch Monoaminoxydasehemmer.
Med. Welt 51, 2620 (1963)

Knick, B.:
Klinisch-experimentelle Studien über Indika-tionen und Wirkung von 1-(2 Bencylcarbamyläthyl)-2isonicotinoylhydrazin (Nialamid)
Arzneimittelforschung 11, 843 (1961)

Krammer, F.:
Die Bedeutung des Niamids in der behandlung der Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.
Wien. Med. Wochenschr. 111, 353 (1961)

Kröber, E.:
Über Monoaminoxydasehemmer.
Psychiatrica et Neurologica 140, 92 (1960)

Lancet: Leading articles:
The cheese reaction.
Lancet, 540 (1964/I)

Lancet: Leading articles:
Pressor attacks during treatment with monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet, 945 (1965/I)

Lee, F. J.:
Imipramine overdosage - report of a fatal case.
Brit. Med. Journ. 338,(1961/I)

Leonard, J. W., Giffora, R. W. and Williams, G. H.:
Pargyline and cheese.
Lancet 883 (1964/I)

Leusen, I.:
Monoamin-Freisetzer und Monoaminoxydasehemmer.
Psychiatr. Neurologica Basel 140, 159 (1960)

Linke, H.:
Psychopharmaka und Angina pectoris.
Med. Klinik 58/II, 1909 (1963)

London, D. R. and Milne, M. D.:
Dangers of monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. Med. Journ. 1752 (1962/II b)

Low - Beer, A. G. and Tidmarsh, D.:
Collaps after "Parstelin".
Brit. Med. Journ. 683 (1963/II 1)

Luby, E. D. and Domino, E. F.:
Toxicity from large doses of imipramine and a minoamine-oxidase inhibitor in suicidal intent.
J..Amer. Med. Assoz. 177, 68 (1961)

Mason, A.:
Total reaction associated with tranylcypromine and methylamphetamine.
Lancet, 1073 (1962/I)

Mechler, A.:
Niamid in der Psychiatrischen Poliklinik.
Med. Welt 49, 2745 (1961)

Meusert, W.:
Die Anwendung eines neuen Monoaminoxydasenemmers (Marplan) in der nervenärztlichen Praxis.
Med. Welt 48, 2559 (1960)

Meyler, L.:
Side effects of drugs.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam/New York / London/ Milan/Tokyo, 4. Aufl. 1964

Mitchel, R. S.:
Fatal toxic encephalitis occuring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis.
Ann. intern. Med. 42, 417 (1955)

Montuschi, E. and Robinson, D. K.:
Pargyline hydrochloride in hypertension.
Lancet 1280 (1963/II)

Moser, M., Brodoff, B., Bakan, H. and Miller, A.:
Experience with Isocarboxazid.
J. Amer. Med. Assoc. 176, 276 (1961)

Moser, M., Plains, W., Brodoff, B., Rochelle, N., Miller, A. and Goldman, A. G.:
Pargyline treatment of hypertension. Experience with a nonhydrazine amine oxidase inhibitor.
J. Amer. Med. Assoz. 187, 192 (1964)

Natarajan, S.:
Potential danger of monoamine-oxidase inhibitors and alphamethyldopa.
Lancet 1330 (1964/I)

Natoff, I. L.:
Cheese and monoamine-oxidase inhibitors, interaction in anaesthetised cats.
Lancet 532 (1964/I)

Nymark, M. and Möller-Nielson, I.:
Reactions due to the combination of monoamine-oxidase inhibitors with thymolepitics, pethidin, or methyl-amphetamin.
Lancet 524 (1963/II)

Pakesch, E.:
Die parenterale Niamidtherapie depressiver Zustandsbilder.
Med. Klinik 58/I, 142 (1963)

Palmer, H.:
Potentiation of Pethidine.
Brit. Med. Journ. 944 (1960/II)

Papp, C. and Benaim, S.:
Toxic effects of iproniazid in a patient with angina.
Brit. Med. Journ. 1070 (1958/II b)

Pare, C. M.:
Potentiation of monoamine-oxidase inhibitors by Tryptophan.
Lancet, 527 (1963/II)

Plavec, J.:
Niamid und seine Anwendung in der Psychiatrie.
Münch. Med. Wochenschr. 103, 1188 (1961)

Pletscher, A., Gey, K. F. und Zeller, P.:
Monoaminoxydase-Hemmer.
in: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 2, 417
Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart 1960

Pletscher, A. und Gey, K. F.:
Zur Biochemie der Pharmaka, welche den Monoamin-Stoffwechsel im Gehirn beeinflussen.
Psychiatr. Neurol. Basel 140, 165 (1960)

Mc Queen, E. G.:
Toxic effects of antidepressants.
New Zeal Med. Journ 62, 407 (1963)

Rees, L.:
Toxic effects of monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet 1279 (1963/II)

O'Reilly, P. C.:
Phenelzin dihydrogen sulphate intoxication.
Cand. Med. Associat. Journ. 82, 928 (1960)

Roeder, F. D.:
Die Behandlungen depressiver Verstimmungen und chronischer Schmerzzustände in der nervenärztlichen und Allgemeinpraxis durch Nialamid.
Med. Welt 48, 1669 (1960)

Roecker, R. D. and Lane, M.:
Stupor from dextroamphetamine-amobarbital and monoamine-oxidase inhibitor phenelzin.
J. Med. Soc. N. J. 58, 47 (1961)

Roy, D. N., Lipton, S. H., Strong, F. M. and Bird, H. R.:
Potentiation of lathyrogenic effect of beta aminopropionitrile in turkey poults.
Proceed. Soc. Exper. Biol. Medic. 102, 767 (1959)

Samuels, A. and Shaftel, S. H.:
Preliminary observations on the role of monoamine-oxidase inhibitors in the therapie of peripheral arterial disease.
Angiology 11, 90 (1960)

Sargant, W.:
Combining the antidepressant drugs.
Lancet 634 (1963/II)

Schmid , C. und Scheiffart, F.:
Zur Anwendung von Monoaminoxydaseinhibitoren in der inneren Medizin. Experimentelle Grundlangen und klinische Ergebnisse.
Arzneimittelforschung 11, 612 (1961)

Schöner, W.:
Experimentelle Studien über die Beeinflussung der Wirkung sympathikomimetischer Amine auf den Blutdruck nach Gaben des Monoaminoxydasehemmers Marsilid beim Menschen.
Inaug. Dissert. (Mainz 1962)

Schultze, F.:
Behandlung depressiver Zustandsbilder.
Ärztl. Praxis 12, 2006 (1960)

Shaffer, J. W., Hanlon, R. E., Wolf, S., Foxwell, N. H. and Kurland, A. A.:
Niamide in the treatment of alkoholism.
Journ. Nerv. Ment. Dis. 135, 222 (1962)

Shee, J. C.:
Dangerous potentiation of pethidin by iproniazid and its treatment.
Brit. Med. Journ. 507 (1960/II)

Shee, J. C.:
Pargyline and cheese reaction.
Brit. Med. Journ. 1441 (1964/I b)

Singh, H.:
Atropin-like poisoning due to tranquilizing agents.
Am. Journ. Psychiatr. 117, 360 (1960)

Solberg, C. O.:
Phenelzine intoxication.
J. Amer. Med. Assoz. 177, 572 (1961)

Somuncuoglu, S.:
Kasuistischer Beitrag über eine Tofranil-Intoxikation beim Kleinkind.
Med. Welt 48, 2509 (1960)

Spencer, G. T. and Smith S. E.:
Dangers of monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. Med. Journ. (1963/I a)

Spengler, J.:
Potenzierung der anorexigenen und psychomotorischen Wirkung von D-Amphetamin durch die Monoaminoxydasehemmer Irponiazid und Pivaloylbenzylhydrazin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 244, 153 (1962)

Spitzy, G.:
Zur analgetischen Wirkung des Präparates Niamid bei der internen Behandlung bestrahlter Karzinompatienten.
Krebsarzt 15, 315 (1960)

Stark, D. C. C.:
Effects of giving vasopressors to patients on monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet 1405 (1962/I)

Stepanschitz, G.:
Über Behandlungserfolge mit Niamid bei schmerzhaften malignen Erkrankungen.
Wien. Med. Wochenschr. 110, 977 (1960)

Stock, E. und Westermann, E.:
Untersuchungen über den Mechanismus der narkoseverkürzenden Wirkung von Monoaminoxydase-Hemmstoffen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharm. 243, 44 (1962)

Taylor, D. C.:
Alarming reaction to pethidine in patients on phenelzine.
Lancet 401 (1962/II)

Thaler, H.:
Nialamid (Niamid) in der prophylaktischen Behandlung der Angina pectoris.
Wien. Klin. Wochenschr. 72, 797 (1960)

Tiger, M.:
Reaction to other drugs in patients taking monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet 353 (1962/II)

Tonks, C. M. and Lloyd, A. T.:
Hazards with monoamine-oxidase inhibitors.
Brit. med. Journ. 589 (1965)

Travis, J. C.:
Use of iproniazid in treatment of alkoholics.
J. Amer. Med. Assoz. 172, 909 (1960)

Vigran, I. M.:
Dangerous potentiation of meperidine hydrochlorid by pargylin hydrochlorid.
J. Amer. Med. Assoz. 187, 953 (1964)

Voekel, A.:
Klinische Erfahrungen mit Iproniazid und weiteren wirkungsanalogen Monoaminoxydasehemmern.
Psychiat. Neurol. Basel 140, 86 (1960)

Waalkes, T. Ph., Sjoierdsma, A., Weissenbach, H. and Udenfriend, S.:
Serotonin, norepinephrine and related compounds in bananas.
Science 127, 648 (1958)

Wickström, L. and Petersson, K.:
Treatment of diabetics with monoamine-oxidase inhibitors.
Lancet 995 (1964/II)

Womack, A. M.:
Sudden death during treatment with tranylcypromine.
Brit. Med. Journ. 366 (1963/II a)

Wright, V., Walker, W. C. and Wood, E. A. M.:
Nialamid is a "steroid sparing" agent in the treatment of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 22, 348 (1963)

Zbinden, G.:
Beeinflussung der experimentellen, durch Isoproterenol hervorgerufenen Myocardnekrose durch Aminoxydasehemmer, gefäßerweiternde und tranquilisierende Arzneimittel.
Arzneimittelforschung 12, 635 (1962)

Zeck, P.:
The danger of some antidepressant grugs.
Brit. med. Journ. 607 (1961)

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und die ständige Hilfsbereitschaft sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die stete Förderung während der Durchführung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Mein Name ist Klaus Hemprich.
Geboren wurde ich am 9. Juni 1939 in Rothenburg/Saale als zweiter von 3 Söhnen meiner Eltern Johannes Hemprich, Ingeniur und Rosina Hemprich, geborene Litzel.
Ich bin deutscher Staatsangehöriger.
Die Grundschule besuchte ich in Rothenburg/Saale von 1945 bis 1948 und in Hettstedt/Südharz von 1948 bis 1953,
die Oberschule (naturwissenschaftlicher Zweig) in Hettstedt von 1953 bis 1957.
Mein Studium der Medizin absolvierte ich im WS 1958 bis zum SS 1960 an der Universität Halle/Saale und vom WS 1960 bis zum WS 1964 an der Universität Erlangen-Nürnberg.
Die Medizinalassistententätigkeit begann ich am 1. 10. 1965 am Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik.
Die Reifeprüfung bestand ich am 29. 5. 1957 an der Oberschule Hettstedt,
das Vorphysikum am 21. 7. 1959 an der Universität Halle,
das Physikum am 9. 5. 1962 an der Universität Erlangen-Nürnberg,
das Staatsexamen am 11. 10. 1965 an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Erlangen, im März 1966

Buchdruck und Steindruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5